

# Une déclaration d'un comité consultatif (DCC) Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)<sub>†</sub>

Efficacité, immunogénicité et innocuité des vaccins  
antigrippaux chez des adultes en santé âgés de 19 à  
64 ans

PROTÉGER LES CANADIENS CONTRE LES MALADIES



Agence de la santé  
publique du Canada

Public Health  
Agency of Canada

Canada

**PROMOUVOIR ET PROTÉGER LA SANTÉ DES CANADIENS GRÂCE AU LEADERSHIP, AUX PARTENARIATS,  
À L'INNOVATION ET AUX INTERVENTIONS EN MATIÈRE DE SANTÉ PUBLIQUE.**

— Agence de la santé publique du Canada

Also available in English under the title:

Influenza Vaccine Effectiveness, Immunogenicity, and Safety in Healthy Adults 19-64 Years Old

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2014

Date de publication : Janvier 2014

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier. Toutefois, la reproduction en multiples exemplaires de cette publication, en tout ou en partie, à des fins commerciales ou de redistribution est interdite sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5 ou [copyright.droitdauteur@pwgsc.gc.ca](mailto:copyright.droitdauteur@pwgsc.gc.ca).

Cat. : HP40-115-2014F-PDF

ISBN : 978-0-660-22413-8

Pub. : 140115

## PRÉAMBULE

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à l'Agence de la santé publique du Canada (ci-après appelée l'Agence) des conseils constants et à jour liés à l'immunisation dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique. L'Agence reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans la présente déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse ce document à des fins d'information. Les personnes qui administrent le vaccin doivent également connaître le contenu de la monographie de produit pertinente. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu de la monographie de produit rédigée par le fabricant du vaccin au Canada. Les fabricants ont fait approuver les vaccins et ont démontré leur innocuité et leur efficacité uniquement lorsqu'ils sont utilisés conformément à la monographie de produit. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'Agence régissant les conflits d'intérêts, notamment déclaré chaque année les conflits d'intérêts possibles.

## TABLE DES MATIÈRES

I. Introduction .....	4
II. Fardeau de la maladie .....	4
III. Efficacité potentielle et réelle des vaccins .....	6
III.1 Infection confirmée en laboratoire .....	6
III.1.1 Vaccin antigrippal trivalent inactivé .....	6
III.1.2 Vaccin antigrippal vivant atténué .....	8
III.1.3 Efficacité potentielle relative : vaccin antigrippal trivalent inactivé par opposition au vaccin antigrippal vivant atténué .....	8
III.2 Syndrome grippal .....	9
III.2.1 Vaccin antigrippal trivalent inactivé .....	9
III.2.2 Vaccin antigrippal vivant atténué .....	10
III.2.3. Efficacité réelle relative : vaccin antigrippal trivalent inactivé par opposition au vaccin antigrippal vivant atténué .....	10
IV. Immunogénicité .....	11
IV.1 Séroprotection .....	11
IV.1.1 Vaccin antigrippal trivalent inactivé .....	11
IV.1.2 Vaccin antigrippal vivant atténué .....	12
IV.2. Séroconversion .....	13
IV.2.1 Vaccin antigrippal trivalent inactivé .....	13
IV.2.2 Vaccin antigrippal vivant atténué .....	13
V. Innocuité des vaccins et réactogénicité .....	14
V.1 Réactions au point d'injection .....	14
V.2 Réactions systémiques .....	15
VI. Effets indésirables graves suivant la vaccination .....	15

VII. Résumé .....	17
ANNEXE A : Tableau de données sur l'efficacité potentielle et réelle des vaccins antigrippaux .....	19
ANNEXE B : Tableau de données sur l'immunogénicité des vaccins antigrippaux .....	44
ANNEXE C : Tableau de données sur l'innocuité et l'immunogénicité des vaccins .....	63
ANNEXE D : Stratégie et résultats de recherche .....	76
Références .....	80
Remerciements .....	86

## I. INTRODUCTION

Les adultes en santé, âgés de 19 à 64 ans, ne présentent pas un risque élevé de complications liées à la grippe. Cependant, ils peuvent transmettre la maladie à des sujets à risque élevé de complications, y compris les très jeunes enfants, les personnes âgées et les gens dont le système immunitaire est affaibli; ces groupes sont moins en mesure de produire une réaction immunitaire adéquate aux vaccins que les adultes et les enfants en santé.

Pour éclairer la décision concernant la recommandation ou non de la vaccination à des adultes en santé, un examen de la littérature a été effectué à l'endroit des adultes âgés de 19 à 64 ans qui ne souffrent d'aucun problème médical sous-jacent (p. ex. infections ou maladies chroniques) et qui ne sont pas des femmes enceintes. Des études sont incluses si moins d'environ dix pour cent (10 %) des participants sont en dehors de ces spécifications. Si une étude comprenait des participants qui ne faisaient pas partie de la population cible et que des analyses de sous-groupes ont été fournies pour la population cible, seules ces données ont été extraites et présentées. Les études comprennent celles sur les vaccins antigrippaux trivalents inactivés homologués qui sont offerts par des fabricants autorisés à vendre des vaccins au Canada (formulations intramusculaire [IM] et intradermique [ID]) et les vaccins antigrippaux vivants atténués homologués offerts par tous les fabricants. Les études sur les vaccins monovalents contre le virus pandémique de 2009 et le fardeau de la maladie durant la pandémie de 2009-2010 sont exclues de cet examen. La recherche documentaire a été réalisée à l'aide des bases de données Medline, Embase et Web of Science pour les données du 1<sup>er</sup> janvier 2000 au mois de février 2013, de la base de données Cochrane et des listes des articles clés de référence (p. ex. examens).

Le document comprend un examen du fardeau de la maladie chez des adultes en santé, avec un accent mis sur les statistiques canadiennes, de même que de l'efficacité potentielle et réelle des vaccins antigrippaux, de l'immunogénicité et de l'innocuité de ces vaccins dans la population cible.

## II. FARDEAU DE LA MALADIE

La grippe figure parmi les dix principales maladies infectieuses qui touchent la population canadienne<sup>(1)</sup>. Toutefois, compte tenu de la variabilité du fardeau de la maladie d'une saison à l'autre ainsi que de l'ambiguïté concernant les symptômes d'infection, les estimations de l'incidence d'infection, les taux de mortalité et d'utilisation des soins de santé varient considérablement. Ces variations dépendent de la saison, qui est influencée par la virulence des souches de virus en circulation et par la proportion de personnes vulnérables dans la population – qui dépend à son tour du pourcentage de gens vaccinés et de l'efficacité réelle du vaccin. Les estimations sont également fondées sur les définitions du résultat, les épreuves de laboratoire effectuées et la population vulnérable.

Il est difficile de faire la différence entre les infections grippales, même celles qui sont symptomatiques, et les autres infections respiratoires virales aiguës. La plupart des adultes en santé ne cherchent pas à obtenir des soins médicaux lorsqu'ils sont atteints de SG, et ceux qui ont recours à des soins médicaux ne font souvent pas l'objet d'écouvillonnage pour déterminer la cause de la maladie. Par conséquent, on ne peut pas se baser sur la surveillance des données recueillies régulièrement pour estimer le fardeau de la maladie. Selon une méta-analyse<sup>(2)</sup> fondée sur des données provenant d'études d'observation et d'essais randomisés,

l'incidence de la grippe chez des adultes d'âge actif varie de 1,2 % (IC de 95 %, de 0,9 à 1,7) chez les personnes vaccinées à 9 % (IC de 95 %, de 6 à 14) chez les personnes non vaccinées. L'incidence la plus élevée a été observée chez des adultes non vaccinés qui étaient exposés à des enfants (IC de 95 % [24 %, de 15 à 39]). Les taux d'attaque moyens pour les cas de grippe confirmée par culture et/ou la réaction en chaîne de la polymérase (RCP) provenant d'essais comparatifs randomisés en insu examinés dans le cadre du présent rapport étaient d'environ 2 % chez les personnes ayant reçu le vaccin antigrippal trivalent inactivé et de 5 % chez les participants non vaccinés<sup>(3)-(10)</sup>. Même les estimations provenant de ces études peuvent sous-évaluer le fardeau réel de la maladie, car les participants portent des jugements sur la maladie quant à savoir s'il s'agit d'une grippe et peuvent oublier ou omettre de fournir des écouvillons, même dans le cas d'un suivi actif. Cependant, ils donnent l'estimation la moins biaisée du fardeau réel que la grippe impose aux adultes en santé.

Ce ne sont pas toutes les personnes contractant la grippe qui consultent un médecin, la tendance à consulter variant en fonction de la gravité et de la durée des symptômes, de la présence d'affections sous-jacentes et d'autres facteurs. D'après des données administratives obtenues de sources canadiennes, en moyenne 3 % des adultes âgés de 20 à 49 ans et 4 % des adultes de 50 à 64 ans se sont rendus chaque année dans un cabinet de médecin ou dans une salle d'urgence pour une pneumonie ou une maladie liée à la grippe, entre 1997 et 2004<sup>(11)</sup>. D'après les estimations, 2,3 % (IC de 95 %, de 2,2 à 2,3) des résidents de Winnipeg âgés de 15 à 64 ans se sont rendus dans un cabinet de médecin et 0,04 % (IC de 95 %, de 0,03 à 0,05) d'entre eux se sont rendus dans une salle d'urgence pour une pneumonie ou une maladie liée à la grippe, lesquels excédaient le nombre de visites de référence prévu pendant les périodes en dehors de la saison grippale – et ce, pendant quatre saisons grippales : de 1995-1996 à 1998-1999<sup>(12)</sup>.

Le nombre d'adultes canadiens hospitalisés pour une maladie liée à la grippe varie aussi considérablement en fonction de la source de données consultée. Le Toronto Invasive Bacterial Diseases Network, un réseau d'hôpitaux de soins actifs à Toronto et dans les régions avoisinantes, a signalé 1,2 et 4,9 admissions à l'hôpital pour 100 000 personnes âgées de 15 à 39 ans et de 40 à 64 ans, respectivement, chez des sujets souffrant d'une grippe confirmée en laboratoire en 2004-2005<sup>(13)</sup>. Il n'est guère surprenant que 47 % des adultes âgés de 15 à 39 ans et que 62 % des adultes âgés de 40 à 64 ans qui ont été hospitalisés pendant la réalisation de cette étude souffraient d'une affection chronique sous-jacente, pourcentages plus élevés que ceux prévus pour la population générale. Ces estimations sont bien plus basses que la moyenne révélée, si l'on examine les données sur les congés d'hôpital au Canada, où en moyenne 93 et 313 séjours à l'hôpital pour 100 000 Canadiens âgés de 20 à 49 ans et de 50 à 64 ans, respectivement, ont été attribuables chaque année à la grippe ou à la pneumonie, de 1997-1998 à 2003-2004<sup>(11)</sup>.

Le taux de mortalité attribuable à la grippe est beaucoup plus faible chez les adultes de 19 à 64 ans qu'il ne l'est chez les très jeunes enfants et les personnes âgées de 65 ans et plus. Une étude canadienne portant sur les causes de décès de 1989-1990 à 1998-1999 a révélé qu'en moyenne 307 décès chaque année ont été reconnus comme étant dus à la grippe<sup>(14)</sup>. Toutefois, selon les auteurs concernés, plus de 60 % des décès qui auraient dû être attribués à la grippe ont été reconnus comme attribuables à des maladies du cœur, à la pneumonie ou à la broncho-pneumopathie chronique obstructive. Ils estiment qu'en moyenne 4 000 décès par année (allant de près de zéro à 8 000 par année) étaient attribuables à la grippe. De ce nombre, quelque 150 à 160 décès dus à la grippe surviennent chaque année chez des adultes de 50 à 64 ans (soit

un taux d'environ 1,8 pour 100 000), le nombre de décès chez les adultes plus jeunes étant nettement moindre<sup>(14)</sup>. Aux États-Unis, le taux de mortalité estimé associé à la grippe est de 1,5 (IC de 95 %, de 0,4 à 3,1) pour 100 000 personnes âgées de 19 à 64 ans<sup>(15)</sup>.

### III. EFFICACITÉ POTENTIELLE ET RÉELLE DES VACCINS

L'efficacité potentielle d'un vaccin (estimation de l'efficacité avec laquelle le vaccin réussit à prévenir l'infection dans des conditions idéales, comme dans le cadre d'une étude) et son efficacité réelle (mesure dans laquelle le vaccin réussit à prévenir l'infection dans des conditions du monde réel) varient en fonction de la capacité du système immunitaire du sujet (laquelle est souvent influencée par l'âge, la présence de maladies chroniques, la prise de médicaments, etc.), de la correspondance du vaccin aux souches du virus en circulation, de la manière dont l'efficacité potentielle ou réelle est mesurée (confirmée en laboratoire par opposition au syndrome grippal), du test de laboratoire utilisé (RCP par opposition à culture), de la définition de la maladie ainsi que du type de vaccin (inactivé trivalent par opposition à vivant atténué). Le présent rapport décrit l'efficacité potentielle et réelle des vaccins fabriqués par des entreprises qui fournissent au Canada des vaccins antigrippaux séparément selon les cas d'infections confirmées en laboratoire et de SG, les vaccins trivalents inactivés et vivants atténués, et le type d'étude.

#### III.1 Infection confirmée en laboratoire

Les symptômes et l'évolution des maladies causées par les virus de la grippe varient. Les estimations de l'efficacité potentielle et réelle des vaccins qui sont fondées sur des cas d'infection confirmée en laboratoire sont donc moins biaisées que celles axées sur des résultats tels que le syndrome grippal (SG). Les essais comparatifs randomisés, effectués à l'aide d'injections de placebo, constituent l'« étalon-or » parce que les différences sous-jacentes entre les personnes qui décident de se faire vacciner ou non sont éliminées, et aussi parce qu'ils risquent moins d'être biaisés par les attentes du participant et/ou du chercheur à l'égard de la protection conférée par la vaccination que d'autres types d'études. Les tests de laboratoire de la RCP en temps réel constituent la pratique actuelle pour détecter le virus de la grippe à partir d'échantillons (prélevés au niveau nasopharyngien, dans le nez ou la gorge, etc.), car ils sont plus sensibles que les tests par culture. Les tests de dépistage par la RCP et par culture sont plus sensibles que les tests expéditifs d'antigènes.

##### III.1.1 Vaccin antigrippal trivalent inactivé

Onze essais comparatifs randomisés (ECR) ont permis d'estimer l'efficacité potentielle des vaccins antigrippaux trivalents inactivés (VTI) administrés par voie IM d'après des cas de grippe confirmée en laboratoire utilisés comme résultat. Dans six de ces articles, des cas de grippe confirmée à la fois par culture et par la RCP ont été utilisés pour définir l'infection<sup>(3)(5)-(8)(10)</sup>. Dans les cinq autres articles, seule une méthode a été utilisée pour confirmer le diagnostic. Trois articles parmi ceux-ci proviennent du même groupe de recherche, soit Ohmit, Monto *et al.*, qui a rédigé les textes à l'aide des résultats découlant de trois saisons grippales (2004-2005, 2005-2006 et 2007-2008) dans le cas d'adultes en santé (de 18 à 64 ans) vivant dans le Michigan. Les trois autres articles proviennent de différents groupes de recherche et concernent des participants adultes d'Europe, des États-Unis et du Canada. Ces six études concernaient près

de 11 000 adultes en santé de la collectivité choisis au hasard pour recevoir le VTI et plus de 7 000 d'entre eux ont reçu un placebo ou, dans le cadre d'une étude particulière, une prophylaxie antivirale. Les participants ont fait l'objet d'un suivi actif tout au long de chaque saison grippale ainsi que de prélèvements à l'aide d'un écouvillon au niveau nasopharyngien, dans le nez et/ou la gorge lorsqu'ils signalaient des SG. Toutes les études ont été menées de 2004-2005 à 2007-2008. Une étude a évalué à 30 % l'efficacité réelle relative du VTI par rapport à la prophylaxie antivirale. L'efficacité de la prophylaxie antivirale était plus faible que prévu puisque cinq participants de cette petite étude pilote ont contracté la grippe *avant* que la prophylaxie soit commencée<sup>(8)</sup>. Les estimations de l'efficacité potentielle du vaccin dans le cas des études contrôlées par placebo variaient de 16 % (IC de 95 %, de -171 à 70) en 2005-2006 aux États-Unis – une saison où le taux d'attaque était faible (de 1,5 à 1,8 %) et où le vaccin ne concordait pas avec la souche de la grippe B en circulation<sup>(5)</sup> – à 75 % (IC de 95 %, de 42 à 90) en 2003-2004 – une saison caractérisée par des taux d'attaque plus élevés et la non-concordance du vaccin avec la souche A/H3N2 en circulation<sup>(6)</sup>. Les trois autres ECR ont révélé des estimations semblables de l'efficacité potentielle : 55 % (IC de 95 %, de 41 à 65) en 2006-2007 dans les pays européens<sup>(10)</sup>, et 63 % (IC de 95 %, de 47 à 79) et 68 % (IC de 95 %, de 46 à 81) dans le cas d'études réalisées en 2007-2008 aux États-Unis et en Europe<sup>(3)</sup> et aux États-Unis<sup>(7)</sup>, respectivement.

Bien que les taux d'attaque soient un peu plus faibles lorsque seule la culture est utilisée comparativement aux cas où la culture et la RCP sont utilisées en combinaison ou aux cas où la RCP est utilisée seule, les estimations de l'efficacité potentielle du vaccin sont semblables. Dans trois ECR examinés, seules des méthodes par culture ont été utilisées pour dépister une infection grippale dans les prélèvements nasaux et de gorge lorsque les participants signalaient un SG au cours du suivi actif<sup>(16)-(18)</sup>. Ces études concernaient plus de 13 000 participants vaccinés et près de 9 000 sujets non vaccinés, et elles ont été réalisées de 2005-2006 à 2007-2008. L'estimation la plus basse de l'efficacité potentielle du vaccin était de 22,3 % (IC de 95 %, de -49 à 59) en 2005-2006 en Europe, une saison caractérisée par de faibles taux d'attaque (de 1,0 à 2,3 %) chez des adultes en santé<sup>(18)</sup>, la même année présentant les faibles estimations susmentionnées de l'efficacité potentielle. Deux autres articles ont évalué l'efficacité potentielle du vaccin à 49 % (IC de 95 %, de 20 à 70) dans le cadre d'une étude menée aux États-Unis en 2005-2006 et en 2006-2007<sup>(16)</sup> et à 62 % (IC de 95 %, de 46 à 73) dans le cadre d'une étude réalisée en 2006-2007 en Europe<sup>(17)</sup>. Les résultats d'une étude particulière sont présentés deux fois, dans deux articles différents, dans la présente section. Ils établissent la similitude des estimations de l'efficacité potentielle du vaccin à l'aide des cas confirmés par culture ou la RCP : l'efficacité potentielle du vaccin pour la grippe a été évaluée à 54,7 % (IC de 95 %, de 40,7 à 65,4) d'après la RCP en temps réel (culture positive ou négative) et à 61,6 % (IC de 95 %, de 46,0 à 72,8) d'après la culture quelle que soit la correspondance à la souche vaccinale<sup>(10)(18)</sup>.

Six études cas-témoins (test négatif) ont permis d'évaluer l'efficacité réelle du vaccin chez des adultes en santé. Ces études sont fondées sur des patients qui consultent spontanément des médecins sentinelles pour des troubles liés à la grippe. Les médecins décident alors de procéder ou non à des tests pour la grippe. Tous les médecins se sont servis de la RCP pour dépister une infection grippale. Bien que l'âge et les problèmes médicaux sous-jacents connus soient souvent pris en compte dans l'évaluation de l'efficacité réelle du vaccin, les facteurs de confusion et les facteurs modificateurs de l'effet inconnus sont susceptibles d'influer sur les estimations. Dans le cadre d'une étude canadienne menée en 2005-2006, les médecins sentinelles ont fait passer des tests à 201 adultes âgés de 20 à 64 ans qui ne souffraient pas d'affections chroniques. Dans cette étude (test négatif), l'efficacité réelle du VTI avant ajustement était évaluée à 22 % (IC de 95 %, de -5 à 49) en 2005-2006, une année présentant

de faibles estimations de l'efficacité potentielle du vaccin comme indiqué plus haut<sup>(19)</sup>. Des études semblables menées en Australie et en Europe ont révélé, suivant l'ajustement selon les facteurs de confusion, des efficacités réelles estimatives de 54 % (IC de 95 %, de 7 à 77)<sup>(20)</sup> et de 61 % (IC de 95 %, de -3 à 85)<sup>(21)</sup>, respectivement. Une étude a évalué l'efficacité réelle, suivant l'ajustement selon les comorbidités et le mois de la collecte d'écouvillons, à 35 % (IC de 95 %, de -56 à 73) en 2007-2008 et à 64 % (IC de 95 %, de 29 à 82) en 2006-2007<sup>(22)</sup>. L'efficacité réelle du vaccin auprès du personnel militaire américain ayant consulté un fournisseur de soins de santé pour des SG en 2010-2011 était estimée à 53 % (IC de 95 %, de 25 à 71) lors de la comparaison des témoins (test négatif) avec les cas. Pendant la comparaison des cas ayant des résultats de test positifs avec des témoins en santé (personnel militaire qui consulte pour des troubles musculo-squelettiques), l'efficacité réelle du vaccin a été estimée à 21 % (IC de 95 %, de -1 à 42), ce qui ne diffère pas beaucoup de la valeur obtenue lors de la comparaison avec des témoins (test négatif)<sup>(23)</sup>.

Les estimations provenant d'études de cohorte, comme les études cas-témoins, sont basées sur des participants qui choisissent d'être vaccinés ou non. Cependant, l'inscription des participants se fait avant le début de la saison grippale, et un suivi actif est assuré tout au long de la saison afin de déterminer s'ils ont contracté la grippe. Dans une étude de cohorte où un suivi de 1 374 recrues militaires en Finlande a été assuré, l'efficacité réelle du vaccin a été évaluée à 57 % pendant une épidémie de grippe au cours de la saison 1997-1998 (IC de 95 %, de 40 à 68)<sup>(24)</sup>. Entre-temps, l'efficacité réelle du vaccin a été estimée à 60 % durant la saison de 2002-2003<sup>(25)</sup> dans le cadre d'une étude de cohorte où les tests expéditifs d'antigènes ont été utilisés pour diagnostiquer la grippe chez les travailleurs d'hôpital japonais. Aucune de ces estimations ne diffère grandement de celles obtenues des ECR ou des études cas-témoins (test négatif).

### III.1.2 Vaccin antigrippal vivant atténué

Ohmit, Monto *et al.* ont étudié l'efficacité potentielle du vaccin antigrippal vivant atténué (VVAI) dans le cadre de trois ECR, qui ont également permis d'analyser l'efficacité potentielle du VTI. Près de 2 500 adultes en santé ayant reçu le VVAI ont été comparés à près de 1 000 adultes ayant reçu un placebo. Les estimations de l'efficacité réelle du vaccin variaient de 7,5 % (IC de 95 %, de -194 à 67) durant la saison de 2005-2006, où les taux d'attaque et les estimations de l'efficacité potentielle du VTI<sup>(5)</sup> étaient faibles, à 48 % (IC de 95 %, de -7 à 74) durant la saison grippale de 2004-2005<sup>(6)</sup>. Au cours de la saison de 2007-2008, l'efficacité potentielle estimée du VVAI était de 36 % (IC de 95 %, de 0 à 59) chez des adultes en santé vivant aux États-Unis<sup>(7)</sup>.

Dans le cadre d'une étude cas-témoins menée auprès du personnel militaire américain en 2010-2011, l'efficacité réelle du VVAI a été estimée à -13 % (IC de 95 %, de -77 à 27) par rapport au personnel ayant un SG, mais dont le résultat de test était négatif pour la grippe, et à 11 % (IC de 95 %, de 15 à 31) par rapport au personnel ayant consulté un médecin pour des troubles musculo-squelettiques<sup>(23)</sup>.

### III.1.3 Efficacité potentielle relative : vaccin antigrippal trivalent inactivé par opposition au vaccin antigrippal vivant atténué

Trois ECR effectués par Ohmit, Monto *et al.* ont permis de comparer l'efficacité potentielle relative du VTI par rapport au VVAI chez des adultes en santé. Durant la saison de 2003-2004, il y a eu une diminution estimative de 53 % (IC de 95 %, de -5 à 80) des cas de grippe

confirmée en laboratoire, une diminution de 9 % (IC de 95 %, de -110 à 60) en 2005-2006, et une diminution de 50 % (IC de 95 %, de 20 à 69) en 2006-2007 dans le cas des personnes recevant le VTI comparé à celles recevant le VVAI<sup>(5)-(7)</sup>. Eick-Cost *et al.* ont aussi conclu que le VTI était plus efficace que le VVAI pour prévenir la grippe chez le personnel militaire en santé, avec une réduction relative de 27 %<sup>(26)</sup> des cas de grippe confirmée en laboratoire au sein du personnel ayant reçu le VTI par rapport à celui ayant reçu le VVAI en utilisant des témoins négatifs, et une réduction de 13 % lors de la comparaison des cas aux témoins qui consultent un médecin pour des troubles musculo-squelettiques<sup>(23)</sup>.

### Résumé des estimations de l'efficacité potentielle des vaccins par rapport aux cas de grippe confirmée en laboratoire

Les estimations de l'efficacité potentielle du VTI par rapport aux cas de grippe confirmée en laboratoire chez des adultes en santé âgés de 18 à 64 ans varient largement, allant de 15 % jusqu'à 75 %. Cependant, les estimations de l'efficacité potentielle sont de 50 à 60 % pour la majorité des saisons et des populations étudiées. Les estimations semblent dépendre de l'année de l'étude, qui reflète probablement la virulence de la souche du virus et la mesure dans laquelle le vaccin correspondait aux souches de grippe en circulation. Les estimations de l'efficacité potentielle dans le cas des recrues militaires ne diffèrent pas beaucoup de celles pour les adultes en santé vivant dans la collectivité, et les taux en Europe et en Australie sont semblables à ceux déclarés au Canada et aux États-Unis. L'efficacité potentielle du VVAI était inférieure à celle du VTI dans les quatre ECR où on comparait les deux vaccins directement.

## III.2 Syndrome grippal

Il est difficile de faire la différence entre les infections grippales, même celles qui sont symptomatiques, et les autres infections respiratoires virales aiguës. Dans trois études analysées pour ce rapport, de 13 à 22 % des personnes qui présentaient un SG ont obtenu un résultat de test positif pour la grippe<sup>(10)(17)(19)</sup>; le SG n'est donc pas un indicateur adéquat de l'infection grippale.

### III.2.1 Vaccin antigrippal trivalent inactivé

L'efficacité potentielle du VTI chez des adultes en santé a été évaluée dans six ECR d'après le SG utilisé comme résultat. Cinq des six études ont employé la définition d'un SG établie par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) afin d'inciter les participants à se rendre à une clinique ou à un bureau d'étude pour subir un prélèvement d'échantillon dans le nez, la gorge ou au niveau nasopharyngien. La définition des CDC comprend une fièvre et une toux et/ou un mal de gorge (en l'absence d'une cause connue autre que la grippe). Dans l'autre étude, la définition d'un SG comprenait au moins un symptôme systémique et un symptôme respiratoire<sup>(10)</sup>. L'efficacité potentielle du vaccin, d'après le SG utilisé comme résultat, était négative dans le cadre de trois études<sup>(17)(27)(28)</sup>, ce qui indique que le vaccin antigrippal n'avait pas offert de protection contre les SG. Toutefois, dans l'une de ces études, l'estimation de l'efficacité potentielle du vaccin était de 22 % (IC de 95 %, de -49 à 59)<sup>(17)</sup>, les cas d'infection confirmée par la RCP étant utilisés comme résultat, ce qui indique alors que le vaccin était efficace pour la prévention de l'infection réelle. Les quatre autres études ont révélé une efficacité potentielle positive du vaccin, mais aucune n'atteignait l'efficacité déclarée dans la majorité des ECR où l'infection grippale avait été utilisée comme résultat. Les estimations de

l'efficacité réelle du vaccin d'après le SG comme résultat étaient de 14 % (IC de 95 %, de 7 à 20) en 1996-1997<sup>(29)</sup>, de 19 % en 2006-2007<sup>(10)</sup>, de 27 % en 2007-2008<sup>(3)</sup> et de 34 %<sup>(28)</sup> dans la saison grippale de 1998-1999.

Dans cinq études de cohorte portant sur les saisons grippales de 1997-1998 à 2006-2007, l'efficacité réelle du VTI a aussi été estimée d'après le SG utilisé comme résultat. Ces études ont été menées auprès du personnel militaire américain<sup>(30)</sup>, du personnel militaire finlandais<sup>(24)</sup>, ainsi qu'à Taïwan<sup>(31)</sup>, en Malaisie<sup>(32)</sup>, en Russie<sup>(33)</sup> et en France<sup>(34)</sup>. Les estimations de l'efficacité réelle basées sur les consultations d'un médecin étaient négatives et zéro<sup>(31)</sup> dans le cadre d'une étude menée en 1997-1998 et en 1998-1999 au sein d'un lieu de travail de Taïwan. De faibles taux similaires de l'efficacité réelle (de -5 % à 7 %) ont été déclarés dans le cadre d'une étude de médecins généralistes en Belgique en 2002-2003 et en 2003-2004<sup>(35)</sup>, qui ont auto-déclaré un SG. L'efficacité réelle estimée par des étudiants universitaires ayant participé à une étude de cohorte de quatre ans aux États-Unis était de 18 %<sup>(36)</sup>, ce qui est semblable à l'efficacité fondée sur des patients à faible risque qui consultent des médecins pour un SG au Royaume-Uni de 1996-1997 jusqu'à 2006-2007 : 23 et 25 % dans le cas des personnes âgées de 50 à 69 ans et de 20 à 49 ans, respectivement<sup>(37)</sup>. Les taux d'efficacité réelle étaient de 33 % (IC de 95 %, de 26 à 40) en 2005-2006 ainsi qu'en 2006-2007, comparativement à 54 % (IC de 95 %, de 50 à 57) en 2003-2004 dans le cadre d'une étude de trois ans menée auprès du personnel militaire américain<sup>(30)</sup>. Une autre étude menée en Finlande en 1997-1998 auprès du personnel militaire a révélé une estimation de l'efficacité réelle du vaccin de 53 % (IC de 95 %, de 41 à 63)<sup>(24)</sup>. Un taux similaire d'efficacité réelle de 48 % (IC de 95 %, de 27 à 86) a été estimé dans le cadre d'une étude de cohorte auprès de personnes âgées de 50 à 64 ans travaillant au sein d'une université américaine en 2006-2007<sup>(38)</sup>. À titre de comparaison, les estimations de l'efficacité réelle basées sur le suivi actif assuré auprès des travailleurs en Malaisie et en Russie variaient de 70 à 73 %<sup>(32)(33)</sup>.

### III.2.2 Vaccin antigrippal vivant atténué

Une étude a permis d'évaluer l'efficacité réelle du VVAI chez des adultes en santé sur trois saisons d'après le SG comme résultat. Les estimations du suivi passif assuré par des consultations de fournisseurs de soins de santé, ajustées selon l'âge, le sexe, les antécédents médicaux et la direction générale de services, variaient de 6 % (IC de 95 %, de -9 à 19) à 12 % (IC de 95 %, de 0,8 à 21)<sup>(30)</sup>, taux inférieurs aux estimations de l'efficacité réelle du VTI découlant de la même étude; les estimations de l'efficacité réelle du VTI étaient de 33 % (IC de 95 %, de 26 à 40) à 54 % (IC de 95 %, de 50 à 57).

### III.2.3 Efficacité réelle relative : vaccin antigrippal trivalent inactivé par opposition au vaccin antigrippal vivant atténué

Deux études ont établi des comparaisons entre l'efficacité réelle relative du VTI et du VVAI d'après des consultations médicales pour le SG utilisé comme résultat. Il n'y avait aucune différence entre l'efficacité réelle du VTI et du VVAI selon l'une des comparaisons effectuées auprès du personnel militaire américain ayant consulté un fournisseur de soins de santé au cours des saisons grippales de 2006-2007 à 2008-2009 lorsque la définition du SG était large et comprenait des codes de la CIM-9 pour des cas de SG. Toutefois, lorsque la définition se limitait aux cas de grippe diagnostiqués par un médecin, une réduction de 20 % du SG a été observée pour le VTI par rapport au VVAI<sup>(39)</sup>. Une réduction de 13 à 32 % du SG a aussi été

constatée dans le cas du VTI par rapport au VVAI chez le personnel militaire ayant fait l'objet d'un suivi durant les saisons grippales de 2004-2005 à 2006-2007<sup>(30)</sup>.

### Résumé de l'efficacité réelle des vaccins contre le syndrome grippal

Les estimations de l'efficacité réelle des vaccins sont moins fiables lorsque le SG est utilisé comme résultat comparativement aux cas de grippe confirmée en laboratoire. Quoi qu'il en soit, les estimations de l'efficacité réelle basées sur le SG varient de zéro effet protecteur jusqu'à 73 % dans le cas du VTI. Comme cela a été le cas pour l'infection grippale confirmée en laboratoire, l'efficacité réelle du VVAI contre le SG s'est révélée un peu plus faible que l'efficacité du VTI dans la population d'adultes en santé.

## IV. IMMUNOGÉNÉICITÉ

L'immunogénéicité contre les trois souches incluses dans les vaccins antigrippaux se mesure habituellement en comparant les titres d'anticorps inhibiteurs de l'hémagglutination (IH) avant et après la vaccination, habituellement de 21 à 28 jours après la vaccination. Cependant, la mesure des titres IH varie d'un laboratoire à un autre, ce qui rend les comparaisons difficiles, bien que les récentes tentatives d'uniformiser les méthodes aient permis d'améliorer ce problème.

Tous les VTI dont l'utilisation a été approuvée chez les adultes en santé au Canada contiennent 15 µg/souche pour les injections IM et 9 µg/souche pour les injections ID. Seuls les vaccins qui respectent cette exigence sont examinés dans ce document. L'association entre la protection contre l'infection grippale à la suite de l'administration du VVAI n'est pas étroitement liée aux titres sériques d'anticorps IH. Néanmoins, les données disponibles sur les analyses des titres IH sont examinées. Ces données sont présentées selon le groupe d'âge, le cas échéant.

### IV.1 Séroprotection

Une mesure courante de l'immunogénéicité est la séroprotection, qui est définie par le Comité des spécialités pharmaceutiques (CSP) comme ayant un titre IH de  $\geq 1:40$ <sup>(40)</sup>. Il est proposé que les titres d'anticorps IH  $\geq 1:40$  puissent être associés à une réduction de 50 % des cas d'infection<sup>(41)</sup>.

#### IV.1.1 Vaccin antigrippal trivalent inactivé

Le taux de séroprotection contre la composante A/H1N1 contenue dans le VTI administré par voie IM aux adultes en santé de 19 à 64 ans comprend des intervalles de confiance qui se chevauchent, l'estimation la plus faible étant de 82 % (IC de 95 %, de 60 à 95)<sup>(42)</sup> et la plus élevée de 100 % (IC de 95 %, de 95 à 100)<sup>(43)</sup>. La séroprotection contre la composante A/H3N2 varie de 63 % (IC de 95 %, de 51 à 75)<sup>(42)</sup> à 100 % (IC de 95 %, de 95 à 100)<sup>(43)(44)</sup>. La séroprotection contre les composantes des vaccins contre la grippe B est un peu moins élevée par rapport à celle dans le cas des souches de la grippe A selon certaines études, et les taux varient de 56 % (IC de 95 %, de 50 à 61)<sup>(45)</sup> à 100 % (IC de 95 %, de 95 à 100)<sup>(43)</sup>.

Le taux de séroprotection chez les participants âgés de 19 à 49 ans tend à être un peu plus élevé que chez les personnes de 50 à 64 ans. Deux études ont comparé les taux de séroprotection dans ces groupes d'âge. Aucune n'a révélé de différence dans les taux de

séroprotection contre les composantes A/H1N1 ou A/H3N2. Par contre, la séroprotection contre les composantes de la grippe B était plus élevée chez les jeunes personnes dans le cadre des deux études : 82 % (IC de 95 %, de 78 à 87) pour les 18 à 49 ans comparativement à 71 % (IC de 95 %, de 65 à 76) pour les 50 à 64 ans<sup>(46)</sup>, et 88 % (IC de 95 %, de 83 à 92) par rapport à 74 % (IC de 95 %, de 68 à 80), respectivement<sup>(47)</sup>. Aucune différence n'a été constatée dans les taux de séroprotection en fonction du fabricant du vaccin ou du nom commercial.

Les mêmes participants ont été vaccinés chaque année pendant trois ans dans le cadre d'une étude, et cette dernière a évalué l'immunogénicité pour chacune des années. Les participants ont été choisis au hasard la première année pour recevoir le vaccin Vaxigrip ou un vaccin expérimental administré par voie ID. La deuxième année, les personnes à qui on a administré le vaccin Vaxigrip ont reçu le vaccin ID et vice versa. Pour ce qui est de la troisième et dernière année, les participants ont obtenu leur vaccin par la même voie que la première année de l'étude. En se fondant uniquement sur la réponse anticorps IH dans le cas des personnes ayant reçu le Vaxigrip la première et la troisième année, les taux de séroprotection ont augmenté ou demeuré stables de la première à la dernière année. Par exemple, la composante A/H1N1 pour les trois années (2003-2004 à 2005-2006) était A/New Caledonia/20/1999. La proportion des participants ayant reçu le vaccin Vaxigrip la première et la troisième année et ayant obtenu une séroprotection était de 87 % (IC de 95 %, de 83 à 90) la première année, de 93 % (IC de 95 %, de 90 à 95) la deuxième année et de 91 % (IC de 95 %, de 84 à 96) la troisième année de l'étude. Le même profil a été observé à la fois pour les souches A/H3N2 et B, même si ces souches étaient différentes chaque année de l'étude<sup>(45)</sup>.

La quantité d'antigènes utilisée par souche dans le VTI administré par voie ID (9 µg) est inférieure à celle de la formulation IM (15 µg), mais induit tout de même un degré semblable de séroprotection. Les deux études déclarant les taux de séroprotection chez des adultes de 19 à 64 ans ont révélé une séroprotection contre les trois composantes après la vaccination chez 90 à 100 % des participants<sup>(48)(49)</sup>. Dans le cadre d'une étude comparant les taux de séroprotection selon le groupe d'âge, les jeunes adultes (de 18 à 49 ans) affichaient des taux plus élevés que les participants âgés de 50 à 64 ans, des différences statistiquement significatives se révélant pour deux des trois composantes de vaccin : 89 % (IC de 95 %, de 85 à 93) par opposition à 72 % (IC de 95 %, de 65 à 78), respectivement dans le cas du virus A/H1N1, et 85 % (IC de 95 %, de 79 à 89) par opposition à 67 % (IC de 95 %, de 60 à 73), respectivement pour le virus de la grippe B. La séroprotection contre la souche A/H3N2 était semblable pour les deux groupes d'âge<sup>(47)</sup>.

#### IV.1.2 Vaccin antigrippal vivant atténué

Le VVAI n'induit pas une forte réponse anticorps IH chez les adultes. Un petit ECR (N = 39) a comparé la réponse liée à la séroprotection chez les jeunes adultes (de 20 à 49 ans) qui, après avoir reçu le VVAI, ont pris deux fois par jour des probiotiques *Lactobacillus* en capsules ou un placebo. Les auteurs concernés ont déclaré des titres IH supérieurs ou égaux à 1:40 dans 37 % et 45 %, 58 % et 40 %, ainsi que 37 % et 25 % des cas ayant reçu les probiotiques et le placebo, respectivement pour ce qui est des souches A/H1N1, A/H3N2 et B<sup>(50)</sup>.

#### Résumé de la séroprotection

Les taux de séroprotection, tels qu'ils ont été mesurés par les titres d'anticorps IH, contre les trois souches du virus de la grippe contenues dans chaque vaccin annuel sont légèrement plus élevés chez les jeunes adultes (de 19 à 49 ans) que chez les personnes âgées de 50 à 64 ans.

L'administration de vaccins par voie ID semble induire des taux d'anticorps séroprotecteurs dans la même proportion de vaccinés que l'administration par voie IM. Le VVAI n'induit pas la même réponse sérologique que les vaccins injectables, quoiqu'il ait été prouvé presque aussi efficace pour protéger contre l'infection.

## IV.2 Séroconversion

Une deuxième mesure de l'immunogénicité est la séroconversion. Elle se définit comme une augmentation par un facteur de quatre ou plus des titres avant et après la vaccination ou une augmentation de  $< 1:10$  à  $1:40^{(40)}$ . Il se peut que les gens qui ont déjà été vaccinés ou contracté la même souche de grippe aient un titre d'anticorps IH de base plus élevé et courent un risque moins élevé de séroconversion, mais puissent toutefois bénéficier d'une séroprotection (titre IH  $\geq 1:40$ ).

### IV.2.1 Vaccin antigrippal trivalent inactivé

Les taux de séroconversion à la composante A/H1N1 du VTI administré par voie IM sont faibles, variant de 16 à 20 % chez les adultes ayant des antécédents de vaccination antérieure contre la grippe<sup>(45)(46)(51)</sup>. Dans le cas des participants à l'étude Engler, les taux de séroprotection étaient plus élevés (39 % chez les personnes âgées de 50 à 64 ans et 54 % chez celles de 18 à 64 ans)<sup>(46)</sup>, ce qui peut refléter les différences dans les méthodes d'analyse IH en laboratoire employées dans les différentes études. Dans les deux autres études, environ 90 % des participants avaient des taux d'anticorps séroprotecteurs contre la composante A/H1N1 du vaccin. Ce résultat s'explique probablement par le fait qu'ils avaient reçu la même souche A/H1N1 dans le vaccin annuel administré la première année<sup>(51)</sup> et les deux premières années<sup>(45)</sup> des études. Le taux le plus élevé de séroconversion à la souche A/H1N1 dans les études analysées était de 96 % (IC de 95 %, de 92 à 98), au sein d'une population qui n'avait pas déjà été vaccinée ( $< 0,01$  % avait des antécédents de vaccination contre la grippe)<sup>(52)</sup>. Des taux et profils semblables de séroconversion sont observés dans les souches A/H3N2 et B incluses dans les vaccins, avec des taux inférieurs chez les gens ayant des antécédents de vaccination antérieure contre la grippe et des taux supérieurs chez les participants qui n'ont pas déjà été vaccinés.

Les taux de séroconversion pour le VTI administré par voie ID reflètent ceux déclarés pour le VTI administré par voie IM (ci-dessus) : des taux de séroconversion plus faibles ont été observés au sein d'une population ayant des taux élevés de vaccination antérieure, et les taux de séroprotection connexes étaient de 97 à 100 %<sup>(48)(49)</sup>.

### IV.2.2 Vaccin antigrippal vivant atténué

Comme il a été mentionné précédemment, le VVAI n'induit pas les mêmes taux de séroprotection, tels qu'ils ont été mesurés par les titres d'anticorps IH, que les vaccins inactivés. Les taux de séroconversion, tels qu'ils ont été définis pour le VTI, varient de 0 à 45 % dans le cas des trois composantes de vaccin<sup>(4)-(6)(50)(53)-(55)</sup>. Aucune différence dans les degrés de séroconversion n'a été observée selon l'âge des participants ou s'ils ont déjà été vaccinés ou non contre la grippe. Bien que plusieurs auteurs se soient penchés sur d'autres mesures de réponse au VVAI, aucune de celles examinées ne constituait une bonne mesure de remplacement.

## Résumé de la séroconversion

Les taux de séroconversion pour le VTI sont élevés dans le cas des participants qui n'ont pas déjà été vaccinés. Des taux plus faibles de séroconversion sont constatés chez les personnes qui ont récemment été vaccinées contre la grippe, mais celles-ci présentent aussi des taux élevés de séroprotection. Les taux de séroconversion d'anticorps IH ne sont pas des estimations fiables de la protection contre l'infection dans le cas des gens recevant le VVAI.

## V. INNOCUITÉ DES VACCINS ET RÉACTOGÉNÉCITÉ

L'innocuité des vaccins est évaluée de plusieurs façons. On demande fréquemment aux participants aux essais de vaccins de tenir un journal en notant toutes les réactions qui se produisent la première semaine suivant la vaccination et de signaler tous les effets indésirables, souvent jusqu'à la fin de la saison grippale, qui seront déclarés dans les publications sur l'efficacité, l'immunogénéicité et l'innocuité des vaccins. Des formulaires de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) peuvent également être fournis aux organismes gouvernementaux de santé locaux, régionaux et fédéraux par les fournisseurs de soins de santé ou le grand public. Au Canada, ces rapports sont compilés dans le Système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation (SCSESSI) et partagés avec Santé Canada. Les essais visant à évaluer les problèmes d'innocuité au sein de populations spéciales (p. ex. personnes allergiques aux œufs) sont souvent réalisés sous une surveillance médicale étroite. Des études sont aussi menées sur les données administratives concernant les consultations avec les fournisseurs de soins de santé et/ou les hospitalisations pour des affections particulières (p. ex. syndrome de Guillain-Barré) afin de déterminer s'il existe ou non un lien entre la vaccination et ces résultats.

### V.1 Réactions au point d'injection

L'effet secondaire le plus courant à la suite de l'administration d'un vaccin antigrippal par voie IM est la douleur, qui est déclarée par 40 à 60 % des adultes en santé. Jusqu'à 10 % des personnes évaluent la douleur à la suite de l'injection comme étant modérée à grave<sup>(27)(52)(56)</sup>. Dans le cadre d'études en insu, la proportion de personnes signalant de la douleur à la suite de l'administration du vaccin est beaucoup plus élevée que chez les gens recevant une solution saline<sup>(3)(5)-(7)(57)</sup>. Une proportion semblable, d'environ 37 à 50 %, des participants signalent de la douleur après avoir reçu un vaccin contre la grippe administré par voie ID au moyen du système de micro-injection BD (offert avec les vaccins Intanza®), 12 à 13 % d'entre eux déclarant une douleur modérée à grave<sup>(48)(49)</sup>.

Les personnes qui reçoivent le VTI par voie ID sont plus susceptibles de signaler de la rougeur, de l'enflure, de l'induration et de la démangeaison au point d'injection que celles qui le reçoivent par voie IM. De la rougeur a été déclarée par 74 à 95 % des sujets auxquels le VTI a été administré par voie ID<sup>(47)(48)</sup>, comparativement à 5 à 30 % de ceux ayant reçu ce vaccin par voie IM<sup>(3)(56)-(59)</sup>. La rougeur a aussi tendance à durer plus longtemps suivant une administration par voie ID; 44 % des participants ont déclaré que la rougeur a duré 4 jours ou plus comparativement à 1,3 % des sujets ayant reçu le VTI par voie IM<sup>(49)</sup>. De l'enflure a été signalée par 27 % des personnes ayant reçu le VTI par voie ID et par 1 % de celles à qui ce vaccin a été administré par voie IM dans un ECR<sup>(47)</sup>, bien que jusqu'à 68 % des sujets ayant reçu le VTI par voie ID<sup>(48)</sup> et jusqu'à 22 % de ceux à qui ce vaccin a été administré par voie IM aient déclaré de

l'enflure dans d'autres études<sup>(56)</sup>. L'induration a été signalée par 60 à 70 % des gens qui ont reçu le VTI par voie ID, comparativement à 0 à 27 % de ceux ayant reçu ce vaccin par voie IM<sup>(48)(49)(60)</sup>. La démangeaison a été déclarée au point d'injection par 5 à 35 % des personnes ayant reçu le VTI par voie ID, comparativement à 1 à 7 % de celles à qui ce vaccin a été administré par voie IM<sup>(45)(47)(49)</sup>.

Les réactions les plus courantes au VVAI signalées au cours des sept jours suivant la vaccination sont la rhinite, le mal de gorge et la toux; elles apparaissent beaucoup plus fréquemment chez les participants recevant le VVAI que chez les sujets recevant le placebo (solution saline). Dans les ECR qui comparent directement le VVAI avec le placebo (solution saline) dans les études en insu, la rhinite est survenue chez 43 à 52 % des sujets ayant reçu le VVAI par rapport à 27 à 38 % de ceux à qui la solution saline a été administrée. Le mal de gorge est survenu chez 25 à 27 % des personnes ayant reçu le VVAI par rapport à 16 à 17 % de celles ayant reçu la solution saline. Le VVAI est plus susceptible de causer la toux que la solution saline, soit de 13 à 18 % par opposition à 8 à 11 %<sup>(5)-(7)(61)</sup>.

## V.2 Réactions systémiques

La myalgie est un trouble couramment signalé à la suite de l'administration de l'une ou l'autre des trois formulations vaccinales offertes aux adultes, survenant chez 5 à 30 % des vaccinés. Toutefois, il y a des résultats contradictoires quant à savoir si la proportion de sujets qui déclarent la myalgie est plus élevée chez les personnes recevant le vaccin que chez celles recevant le placebo. Aucun ECR n'a été mené dans le cas du VTI administré par voie ID. Pour ce qui est du VTI administré par voie IM, deux ECR<sup>(5)(57)</sup> révèlent des taux plus élevés de myalgie, tandis que deux autres ne signalent aucune différence en comparaison avec les sujets recevant le placebo<sup>(3)(6)</sup>. Dans le même ordre d'idées, une incertitude est apparente au moment de comparer le VVAI et le placebo dans les ECR. L'une des études a révélé une proportion plus élevée de participants se plaignant de myalgie après avoir reçu le VVAI<sup>(6)</sup>, tandis que dans deux autres ECR, aucune différence n'est déclarée<sup>(7)(61)</sup>.

Bien qu'il ne soit pas inhabituel pour des adultes en santé de signaler un mal de tête, de la fièvre/fébrilité ou des frissons, de la fatigue, une faiblesse ou un malaise après avoir reçu le vaccin antigrippal, seul un ECR a révélé une proportion plus élevée de participants se plaignant d'un mal de tête lorsque le VVAI ou le placebo (solution saline) leur était administré en insu<sup>(6)</sup>. L'un des ECR a révélé un taux supérieur de fatigue chez les gens (25 % par opposition à 21 %) après qu'ils ont reçu le VVAI comparativement au placebo<sup>(61)</sup>. Dans le cas des personnes ayant reçu le VTI par voie IM, un ECR a révélé une proportion plus élevée de participants se plaignant d'une fièvre suivant la vaccination (3,2 % par opposition à 1,6 %), comparativement à ceux à qui le placebo a été administré<sup>(29)</sup>. Aucun autre ECR n'a déclaré une différence considérable dans ces réactions systémiques à la suite de l'administration du VTI par voie IM ou du VVAI par rapport à l'administration du placebo<sup>(5)(29)(57)(61)(62)</sup>.

## VI. EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES SUIVANT LA VACCINATION

Tout effet indésirable qui entraîne la mort, est potentiellement mortel, nécessite une hospitalisation (ou séjour prolongé à l'hôpital), entraîne une invalidité résiduelle ou cause une anomalie congénitale est considéré comme grave<sup>(63)</sup>. Le lien entre la vaccination et un effet indésirable n'a pas besoin d'être causal, mais doit être temporel.

Plusieurs effets indésirables graves ont été déclarés dans les articles examinés et tous les effets ayant un lien possible sont décrits. Après avoir reçu le VTI par voie IM, un sujet a signalé une douleur thoracique, de la dyspnée et un mal de tête le jour de la vaccination<sup>(64)</sup>, une autre personne a fait une fausse couche deux mois suivant la vaccination<sup>(44)</sup>, et un cas d'abcès péri-amygdalien a été considéré comme possiblement attribuable au vaccin<sup>(49)</sup>. Deux décès sont survenus dans le cadre d'une autre étude, dont l'un au sein du groupe ayant été vacciné, mais aucun décès n'a été considéré comme attribuable au vaccin<sup>(3)</sup>. Suivant l'administration du VVAI, un cas de péricardite aiguë a été déclaré<sup>(6)</sup> et une personne a été hospitalisée à cause de la méningite virale<sup>(5)</sup>. Un cas de méningite virale a aussi été déclaré dans le cadre d'une autre étude, mais n'a pas été jugé lié à la vaccination<sup>(54)</sup>.

Les auteurs d'un examen des effets indésirables survenus à la suite de l'administration du VTI à des membres des forces armées françaises de 2002 à 2010, excluant les effets associés au vaccin monovalent contre la grippe de 2009, ont signalé 13,2 effets indésirables pour 100 000 vaccinations antigrippales. Parmi ceux-ci, 0,9 pour 100 000 étaient considérés comme graves, y compris un cas de leuco-encéphalomyélite survenu trois semaines après la vaccination. Trois personnes ont également présenté une thrombo-cytopenie de 6 à 10 jours suivant la vaccination, dont deux avaient reçu d'autres vaccins en même temps que leur vaccin contre la grippe. Un cas d'hypoglycémie a été signalé le jour suivant la vaccination, une personne a présenté une urticaire le jour de la vaccination, un cas de myopéricardite a été diagnostiqué deux jours après la vaccination et une réaction vasovagale a été observée chez un sujet le jour suivant la vaccination<sup>(65)</sup>.

La section suivante du rapport *ne* constitue *pas* un examen exhaustif des renseignements disponibles. Elle met l'accent sur le lien entre la vaccination antigrippale et l'apparition du syndrome de Guillain-Barré (SGB). Les maladies infectieuses et divers vaccins, y compris les vaccins antigrippaux, ont été associés à l'apparition du SGB. Il convient de noter que le SGB est plus courant chez les adultes de 65 ans et plus, ce qui n'est pas la tranche d'âge visée dans le cadre de cet examen. Les articles qui suivent concernent les adultes d'au moins 18 ans et ne constituent pas un examen exhaustif de la littérature, alors il convient de faire preuve de prudence au moment d'interpréter les résultats. Il n'est guère surprenant que les preuves ne soient pas uniformes au sujet du lien entre le SGB et l'administration d'un vaccin antigrippal.

Une analyse des séries chronologiques (écologique) a été menée sur des données provenant de l'Ontario de juin 1991 à mars 2004 en vue de déterminer si l'incidence du SGB avait changé à la suite de l'établissement du programme de vaccination universelle contre la grippe en 2000<sup>(66)</sup>. En moyenne, il y a eu 170 hospitalisations dues à de nouveaux cas de SGB annuellement, sans aucune preuve d'un cycle saisonnier et aucune tendance indiquant une augmentation à la suite de la vaccination universelle. Une deuxième analyse, une série de cas auto-appariés, a été réalisée pour des adultes (18 ans et plus) hospitalisés en raison du SGB entre avril 1993 et mars 2004 qui avaient été vaccinés en octobre ou en novembre et dans les 43 semaines précédant leur admission (N = 269). Les adultes hospitalisés pour un nouveau cas de SGB étaient plus susceptibles d'être admis de 2 à 7 semaines suivant la vaccination antigrippale que durant une période estivale de contrôle (de 26 à 43 semaines suivant la vaccination), ou qu'au cours de trois autres périodes de contrôle : de 32 à 43 semaines, de 20 à 43 semaines ou de 18 à 41 semaines après la vaccination. L'incidence estimative était de 1,45 (IC de 95 %, de 1,05 à 1,99). Il convient de noter que cette analyse concernait des adultes de 18 ans et plus et que le vaccin reçu n'était pas nécessairement contre la grippe (mais le fait de le limiter à ce groupe d'âge et aux mois d'octobre et novembre augmente les chances qu'il l'était).

Une étude de série de cas auto-contrôlés a été menée au Royaume-Uni à l'aide de la General Practice Research Database qui compte plus de 3 millions de patients, de 1990 à 2005<sup>(67)</sup>. L'incidence relative du SGB dans les 90 jours suivant la vaccination antigrippale était de 0,76 (IC de 95 %, de 0,41 à 1,40), n'indiquant aucune augmentation du risque. En comparaison, un important accroissement du risque de SGB a été observé dans les 90 jours suivant une consultation de médecin pour un SG (7,3 [IC de 95 %, de 4,4 à 12,4]).

Un examen du système Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) aux États-Unis de juillet 1990 à juin 2003 a révélé que 501 cas de SGB à la suite de la vaccination antigrippale avaient été déclarés chez des adultes de 18 ans et plus, les taux annuels variant de 0,04 à 0,17 pour 100 000 doses administrées<sup>(68)</sup>. Le nombre de cas de SGB signalés a diminué depuis la saison grippale de 1996-1997, malgré le taux de vaccination antigrippale qui a doublé de 1988-1989 et 1999-2000. Cependant, les auteurs n'éliminent pas un lien possible entre la vaccination et le SGB, car la proportion de cas qui avaient été précédés d'une maladie était faible (24 %) et le nombre moyen de jours entre la vaccination et l'apparition des symptômes était de 13.

Un examen du programme national d'indemnisation en cas de préjudice vaccinal de la Corée de 2003 à 2010 a révélé 42 effets indésirables potentiellement graves à la suite de la distribution d'environ 75 millions de doses du VTI. Ni le vaccin contre le virus pdm 2009 ni les cas survenus à la suite des programmes de vaccination en 2009 n'étaient compris. Parmi ces 42 effets graves (0,056 pour 100 000 doses), 27 effets neurologiques ont été constatés, dont 9 cas de SGB. L'intervalle entre la vaccination et le SGB était de 18 jours. L'âge moyen était de 55 ans pour le SGB et de plus de 65 ans pour d'autres effets neurologiques. Trois cas de SGB et 7 cas d'autres effets neurologiques ont été observés chez des adultes âgés de 19 à 64 ans, mais il n'y avait aucune estimation du nombre de vaccins antigrippaux distribués aux personnes de ce groupe d'âge. Les gens d'âge actif ne sont pas un groupe cible pour la vaccination antigrippale, à moins qu'ils ne travaillent dans un milieu de soins de santé. À la suite de l'examen réalisé par le comité consultatif de la Corée, 4 effets neurologiques et 4 cas de SGB ont été considérés comme potentiellement ou probablement associés à la vaccination, ce qui correspond à un taux d'événement de 0,005 cas pour 100 000 doses par catégorie<sup>(69)</sup>.

## VII. RÉSUMÉ

Étant donné que le fardeau de la maladie varie d'une saison à l'autre, notamment en raison des changements dans la souche de virus en circulation, de la proportion de personnes dans la population qui sont à risque et du nombre de sujets qui consultent un médecin, les estimations de l'incidence de l'infection, les taux d'utilisation des soins de santé et la mortalité varient considérablement. Selon une méta-analyse<sup>(2)</sup>, l'incidence de la grippe chez des adultes d'âge actif varie de 1,2 % (IC de 95 %, de 0,9 à 1,7) chez les personnes vaccinées à 9 % (IC de 95 %, de 6 à 14) chez les personnes non vaccinées. L'incidence la plus élevée a été observée chez des adultes non vaccinés qui étaient exposés à des enfants (IC de 95 % [24 %, de 15 à 39]). Le taux de mortalité attribuable à la grippe est beaucoup plus faible chez les adultes de 19 à 64 ans qu'il ne l'est chez les très jeunes enfants et les personnes âgées de 65 ans et plus.

Les estimations de l'efficacité varient selon le type de vaccin (VTI/VVAI), la saison et la correspondance à la souche. Les études comparant l'efficacité potentielle relative du VTI et du VVAI chez l'adulte ont révélé que le VTI était soit plus efficace, soit aussi efficace que le VVAI chez adultes ayant reçu le VTI ou le VVAI. Les estimations de l'efficacité potentielle du VTI par

rapport aux cas de grippe confirmée en laboratoire chez des adultes en santé âgés de 18 à 64 ans variaient largement, allant de 15 % jusqu'à 75 %. La majorité des études évaluent que l'efficacité se situe entre 50 et 60 %.

Les taux de séroprotection sont légèrement plus élevés chez les jeunes adultes (de 19 à 49 ans) que les personnes de 50 à 64 ans. L'administration de vaccins par voie ID semble induire des taux d'anticorps séroprotecteurs dans la même proportion de vaccinés que l'administration par voie IM. Le VVAI n'induit pas la même réponse sérologique que les vaccins injectables, ce qui est normal pour un vaccin mucosal. Les taux de séroconversion pour le VTI sont élevés dans le cas des participants qui n'ont pas déjà été vaccinés. Des taux plus faibles de séroconversion sont constatés chez les personnes qui ont récemment été vaccinées contre la grippe, mais elles présentent aussi des taux élevés de séroprotection. Les taux de séroconversion d'anticorps IH ne sont pas des estimations fiables de la protection contre l'infection dans le cas des gens recevant le VVAI.

L'innocuité des vaccins est évaluée de plusieurs façons. L'effet secondaire le plus couramment signalé à la suite de l'administration d'un vaccin par voie IM est la douleur, et les sujets recevant le VTI par voie ID sont plus susceptibles de déclarer de la rougeur, de l'enflure, de l'induration et de la démangeaison au point d'injection que ceux qui le reçoivent par voie IM. Les réactions les plus courantes au VVAI signalées au cours des sept jours suivant la vaccination sont la rhinite, le mal de gorge et la toux et elles apparaissent beaucoup plus fréquemment chez les participants recevant le VVAI que les sujets recevant le placebo (solution saline). Des effets indésirables graves suivant la vaccination surviennent rarement; ils ont été évalués à 0,9 pour 100 000 dans le cadre d'une étude<sup>(65)</sup>. Selon un examen du système Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) aux États-Unis, les taux annuels de SGB variaient de 0,04 à 0,17 pour 100 000 doses administrées<sup>(68)</sup>.

# ANNEXE A : TABLEAU DE DONNÉES SUR L'EFFICACITÉ POTENTIELLE ET RÉELLE DES VACCINS ANTIGRIPPAUX

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats sur l'efficacité (IC de 95 %)	Qualité des données
<b>Vaccin antigrippal trivalent inactivé (VTI) – cas confirmés en laboratoire</b>					
Ohmit SE, Victor JC, Rotthoff JR <i>et al.</i> (2006). Prevention of antigenically drifted influenza by inactivated and live attenuated vaccines, <i>NEJM</i> , 355(24): 2513-2522.	Fluzone VTI, IM 15 µg/souche/0,5 mL  FluMist VVAI, IN 0,5 mL  Année : 2004-2005  Non-correspondance à la souche B	ECR, en double insu, multi-centrique	Âge : de 18 à 46 (moyenne de 27) Sexe : les deux (40 % hommes) En santé (est exclue toute personne à qui le VTI est recommandé aux États-Unis)  Pays : États-Unis Milieux : universitaire et communautaire  Taille de l'échantillon : RCP/culture IM : 519 IN : 522 Placebo : 206  Taille de l'échantillon : sérologie IM : 367 IN : 363 Placebo : 146	5-6 mois, suivi actif <b>Résultat positif à la RCP en temps réel et/ou à la culture</b> (écouvillon de la gorge avec un SG – au moins un symptôme respiratoire et un symptôme systémique) <u>VTI vs placebo</u> TA du VTI : 1,9 % RR : 0,25 (de 0,10 à 0,58) EV : 75 % (de 42 à 90) <u>VTI vs VVAI</u> RR : 0,47 (de 0,20 à 1,05) Réduction relative : 53 % (de -5 à 80) TA du placebo : 7,8 % <b>Dépistage sérologique d'une infection (augmentation d'un facteur de 4)</b> <u>VTI vs placebo</u> RR : 0,22 (de 0,07 à 0,63) EV : 78 % (de 37 à 93) <u>VTI vs VVAI</u> RR : 0,30 (de 0,10 à 0,77) Réduction relative : 70 % (de 23 à 90) <b>Résultat positif à la culture ou au test sérologique</b> <u>VTI vs placebo</u>	Classement : I  Qualité : Bonne

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats sur l'efficacité (IC de 95 %)	Qualité des données
				RR : 0,33 (de 0,13 à 0,84) EV : 67 % (de 16 à 87) <u>VTI vs VVAI</u> RR : 0,47 (de 0,20 à 1,04) Réduction relative : 53 % (de -4 à 80)	
Beran J, Wertzova V, Honegr K <i>et al.</i> (2009). Challenge of conducting a placebo-controlled randomized efficacy study for influenza vaccine in a season with low attack rate and a mismatched vaccine B strain: a concrete example. <i>BMC Infectious Diseases</i> , 9:1-11.	Fluarix VTI, IM 15 µg/souche/ 0,5 mL  Placebo : solution saline  Année : 2005-2006  Non-correspondance, souche B	ECR, en double insu	Âge : de 18 à 64 (moyenne de 39) Sexe : les deux Volontaires en santé  Pays : République tchèque Milieu : non indiqué  Taille de l'échantillon : 6203 Vaccin : 4137 Placebo : 2066	240 jours, suivi actif (appels aux deux semaines) Vaccin vs placebo <b>Cas confirmés par culture</b> (SG avec écouvillons nasaux et de la gorge) : tout type de grippe TA : 0,6 vs 0,8 % RR : 0,74 (de 0,43 à 1,40) EV : 22,3 % (de -49,1 à 58,5) EV : grippe A – 25,1 % (de -260 à 82) EV : grippe B – 21,5 % (de -66 à 62) <b>Syndrome grippal</b> (fièvre et toux ou mal de gorge – CDC) TA : 6,0 vs 5,6 RR : 1,06 (de 0,85 à 1,32) EV : -6,1 % (de -33,8 à 15,5)	Classement : I  Qualité : Bonne
Jackson LA, Gaglani MJ, Keyserling HL <i>et al.</i> (2010). Safety, efficacy, and immunogenicity of an inactivated influenza vaccine in healthy adults: a	FluLaval (Fluviral) VTI, IM 15 µg/souche/ 0,5 mL  Placebo : solution	ECR En double insu, multi-centrique	Âge : de 18 à 49 (moyenne de 32,7) Sexe : les deux (40 % hommes) En santé  Pays : États-Unis Milieu : centre de	5,5 mois, suivi actif (appels hebdomadaires) Définition de SG : toux et au moins un symptôme respiratoire ou systémique  Vaccin vs placebo (années combinées) <b>Cas confirmés par culture</b>	Classement : I  Qualité : Bonne

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats sur l'efficacité (IC de 95 %)	Qualité des données
randomized, placebo-controlled trial over two influenza seasons. <i>BMC Infectious Diseases</i> 10(71).	saline  Années : 2005-2006, 2006-2007  Non-correspondance à la souche B en 2006-2007		santé  Taille de l'échantillon : Vaccin : 3714 Placebo : 3768	(SG avec culture positive) TA : 0,8 vs 1,6 EV : 49,4 % (de 20,3 à 69,7) <b>Correspondance au vaccin, cas confirmés par culture</b> TA : 0,6 vs 1,2 EV : 46,3 % (9,8 à 56,1) <b>Résultat positif à la culture ou au test sérologique</b> TA : 1,2 vs 3,2 EV : 63,2 % (48,2 à 75,2)	
Ohmit SE, Victor JC, Teich ER <i>et al.</i> (2008). Prevention of symptomatic seasonal influenza in 2005-2006 by inactivated and live attenuated vaccines, <i>Journal of Infectious Diseases</i> , 198(1):312-317.	Fluzone VTI, IM 15 µg/souche/0,5 mL  FluMist VVAI, IN De 10 <sup>6,5</sup> à 10 <sup>7,5</sup> (banque de données MTCID) /souche/ 0,5 mL  Année : 2005-2006	ECR  En double insu, multi-centrique	Âge : de 18 à 48 (moyenne de 25) Sexe : les deux (40 % hommes)  En santé (est exclue toute personne à qui le VTI est recommandé aux États-Unis)  Pays : États-Unis Milieux : 4 sites universitaires et 2 sites communautaires  *Les participants qui se sont réinscrits ont été affectés au même volet que l'année précédente.	<b>Résultat positif à la RCP en temps réel et/ou à la culture</b> (écouvillon de la gorge avec un SG – au moins un symptôme respiratoire et un symptôme systémique) 180 jours, suivi actif <u>VTI vs placebo</u> TA du VTI : 1,5 % RR : 0,84 (de 0,30 à 2,71) EV : 16 % (de -171 à 70) <u>VTI vs VVAI</u> RR : 0,91 (de 0,40 à 2,10) Réduction relative : 9 % (de -110 à 60)  <b>Dépistage sérologique d'une infection (augmentation d'un facteur de 4)</b> 30 jours après l'immunisation jusqu'à la fin de la saison	Classement : I  Qualité : Bonne

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats sur l'efficacité (IC de 95 %)	Qualité des données
	Placebo : solution saline		Taille de l'échantillon (RCP) : IM : 867 IN : 853 Placebo : 338 **972/1247 ré-inscriptions de la première année  Taille de l'échantillon (dépi-stage sérologique) : IM : 867 IN : 853 Placebo : 338	(~150 jours) <u>VTI vs placebo</u> RR : 0,28 (de 0,11 à 0,67) EV : 72 % (de 33 à 89) <u>VTI vs VVAI</u> RR : 0,78 (de 0,40 à 1,48) Réduction relative : 22 % (de -48 à 60)  <b>Résultat positif à la culture et/ou à la RCP et/ou au test sérologique</b> <u>VTI vs placebo</u> RR : 0,46 (de 0,23 à 0,96) EV : 54 % (de 4 à 77) <u>VTI vs VVAI</u> RR : 0,78 (de 0,40 à 1,48) Réduction relative : 22 % (de -48 à 60)	
Beran J, Vesikari T, Wertzova <i>et al.</i> (2009). Efficacy of inactivated split-virus influenza vaccine against culture-confirmed influenza in healthy adults: A prospective, randomized, placebo-controlled trial. <i>Journal of Infectious Diseases</i> ,	Fluarix VTI, IM 15 µg/ souche/ 0,5 mL  Placebo : solution saline  Année : 2006-2007	ECR, en double insu, multi-centrique	Âge : de 18 à 64 (moyenne de 40) Sexe : les deux (40 % hommes) Volontaires en santé  Pays : République tchèque et Finlande Milieu : non indiqué, participants se présentant spontanément	8 mois, suivi actif (appels aux deux semaines) Vaccin vs placebo <b>Cas de grippe confirmée par culture</b> (SG avec écouvillons nasaux et de la gorge) <u>Tout type de grippe</u> TA : 1,2 (de 0,9 à 1,6) vs 3,2 (de 2,6 à 4,0) RR : 37,5 EV : 61,6 (de 46,0 à 72,8) <u>Souches antigéniquement apparentées</u> TA : 0,96 % (de 0,6 à 1,4) vs 2,9 (de 2,3 à 3,6)	Classement : I  Qualité : Bonne

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats sur l'efficacité (IC de 95 %)	Qualité des données
200:1861-1869.			Taille de l'échantillon : VTI : 5103 Placebo : 2549	RR : 0,33 EV : 66,9 % (de 51,9 à 77,4) <b>Syndrome grippal</b> seulement (définition des CDC) TA : 14,6 vs 18,0 RR : 0,81 EV : 17,9 %	
Vesikari T, Beran J, Durviaux S <i>et al.</i> (2012). Use of real-time polymerase chain reaction (rtPCR) as a diagnostic tool for influenza infection in a vaccine efficacy trial. <i>Journal of Clinical Virology</i> , 53:22-28.	Fluarix VTI, IM 15 µg/ souche/ 0,5 mL  Placebo : solution saline  Année : 2006- 2007	ECR, en double insu	Âge : Sexe : En santé  Pays : République tchèque et Finlande  Taille de l'échantillon : Vaccin : 5103 Placebo : 2549	<b>Résultat positif à la RT-PCR et/ou à la culture</b> (écouvillons)  Vaccin vs placebo TA : 2,1 (de 1,7 à 205) vs 4,7 (de 3,9 de 5,6) EV : 54,7 (de 40,7 à 65,4)  <b>Syndrome grippal</b> : au moins un symptôme systémique et un symptôme respiratoire  Vaccin vs placebo TA : 14,6 vs 18,0 EV : 19 %	Classement : I  Qualité : Bonne  NOTE : Mêmes participants que dans l'étude Beran <i>et al.</i> (2009).
Baxter R, Patriarca PA, Ensor K <i>et al.</i> (2011). Evaluation of the safety, reactogenicity and immunogenicity of FluBlok (R) trivalent recombinant baculovirus-expressed hemagglutinin influenza	Fluzone; VTI, IM 15 µg/ souche/ 0,5 mL  VTI recombinant non homologué (non résumé)	ECR, à l'insu de l'observateur	Âge : de 50 à 64 (moyenne de 56) Sexe : les deux (36 % hommes) En santé (ceux souffrant de maladie aiguë et chronique ne sont pas admissibles) Pays : États-Unis Milieux : centres de santé	<b>Cas confirmés par culture</b> (immunofluorescence)  Écouvillon nasopharyngien (NP) de 24 à 72 heures après l'apparition du symptôme  Vaccin vs comparateur TA : 0,010 vs 0,023  <b>Syndrome grippal</b> : définition des CDC Suivi passif	Classement : I  Qualité : Bonne

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats sur l'efficacité (IC de 95 %)	Qualité des données
vaccine administered intramuscularly to healthy adults 50-64 years of age. <i>Vaccine</i> , 29:2272-2278.	Saison 2007-2008		Taille de l'échantillon : VTI : 302	TA : 0,0397 vs 0,0333 EV : -19 %	
Coleman BL, Boggild AK, Drews SJ <i>et al.</i> (2011). Respiratory illnesses in Canadian health care workers: A pilot study of influenza vaccine and oseltamivir prophylaxis during the 2007/2008 influenza season. <i>Influenza and Other Respiratory Viruses</i> , 5: 405-408.	Fluviral VTI, IM 15 µg/ 0,5 mL  Prophylaxie anti-virale : oseltamivir  Année : 2007-2008  Non-correspondance au vaccin	ECR, ouvert, à l'insu des techniciens de laboratoire	Âge : de 25 à 64 (moyenne de 41) Sexe : les deux En santé  Pays : Canada Milieu : hospitalier  Taille de l'échantillon : Vaccinés : 14 Prophylaxies : 42	180 jours, suivi actif  <b>Cas de grippe confirmée par la RCP</b> (écouvillon NP) Vacciné vs prophylaxie TA : 16,7 % (de 2,4 à 48) vs 24 % (de 2,8 à 39), n.s. EV relative : 30 %	Classement : I  Qualité : Bonne
Frey S, Vesikari T, Szymczakiewicz-Multanowska A <i>et al.</i> (2010). Clinical efficacy of cell culture-derived and egg-derived inactivated subunit influenza	Agrippal – VTI, IM, 0,5 mL  Année : 2007-2008	ECR À l'insu de l'observateur	Âge : de 18 à 49 (moyenne de 33) Sexe : les deux (de 44 à 45 % hommes) En santé  Pays : États-Unis, Finlande, Pologne	9 mois, suivi actif (appels hebdomadaires)  Vaccin vs placebo <b>Cas confirmés par culture et/ou la RCP</b> (SG avec écouvillons nasaux et de la gorge) TA : 1,35 vs 3,64 %	Classement : I  Qualité : Bonne

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats sur l'efficacité (IC de 95 %)	Qualité des données
vaccines in healthy adults. <i>Clinical Infectious Diseases</i> 51(9):997-1004.	Vaccin obtenu à partir de culture cellulaire (non résumé)  Placebo : solution saline		Milieu : non indiqué  Vaccin : 3676 Placebo : 3900	EV : 63,0 % (de 46,7 à 79,3)  <b>Cas confirmés par culture et/ou la RCP</b> : souches apparentées au vaccin TA : 0,25 vs 1,1 % EV : 78,4 % (de 52,1 à 100)  <b>Syndrome grippal</b> (définition des CDC) TA : 7 vs 9 % EV : 22 %	
Monto AS, Ohmit SE, Petrie JG <i>et al.</i> (2009). Comparative efficacy of inactivated and live attenuated influenza vaccines. <i>NEJM</i> , 361:1260-1267.	Fluzone VTI, IM 15 µg/ 0,5 mL  FluMist VVAI, IN 10 <sup>6,5-7,5</sup> par 0,2 mL  Placebo : solution saline  Année : 2007-2008	ECR  En double insu, contrôlé par placebo	Âge : de 18 à 49 (moyenne de 23)  Sexe : les deux (38 % hommes)  En santé (est exclue toute personne à qui le VTI est recommandé)  Pays : États-Unis  Milieux : collectivité de 4 sites universitaires, Michigan  Taille de l'échantillon : VVAI : 813 VTI : 814 Placebo : 325	6 mois, suivi passif  <b>Résultat positif à la RCP et/ou à la culture</b> (SG : au moins 2 symptômes respiratoires ou systémiques avec écouvillon de la gorge) <u>VTI vs placebo</u> TA du VTI : 3,4 % RR : 0,32 (de 0,19 à 0,54) EV : 68 % (de 46 à 81) <u>VTI vs VVAI</u> RR : 0,50 (de 0,31 à 0,80) Réduction relative : 50 % (de 20 à 69)	Classement : I  Qualité : Bonne

<p>Ohmit SE, Petrie JG, Cross RT <i>et al.</i> (2011). Influenza hemagglutination-inhibition antibody titer as a correlate of vaccine-induced protection. <i>Journal of Infectious Diseases</i>, 204: 1879-1885.</p>	<p>Fluzone VTI, IM 15 µg/ 0,5 mL</p> <p>FluMist VVAI, IN</p> <p>Placebo : solution saline</p> <p>Année : 2007- 2008</p>	<p>ECR</p> <p>En double insu, multi- centrique</p>	<p>Âge : de 18 à 49</p> <p>Sexe : les deux</p> <p>En santé (est exclue toute personne à qui le VTI est recommandé)</p> <p>Pays : États-Unis</p> <p>Milieux : universitaire et communautaire</p> <p>Taille de l'échantillon : VTI : 259 VVAI : 289 Placebo : 110</p>	<p>180 jours, suivi actif</p> <p><b>RCP en temps réel</b> pour H3N2 seulement (écouvillon de la gorge avec un SG – au moins un symptôme respiratoire et un symptôme systémique)</p> <p><u>VTI vs placebo</u></p> <p>TA : 8,5 vs 27,3 % RR : 0,25 (de 0,13 à 0,46) EV : 68,9 %</p> <p><u>VTI vs VVAI</u></p> <p>TA : 18,3 vs 27,3 % RR : 0,41 (de 0,24 à 0,70) EV relative : 53,5 %</p>	<p>Classement : I</p> <p>Qualité : Bonne</p>
<p>Ito Y, Sumi H et Kato T (2006). Evaluation of influenza vaccination in health-care workers, using rapid antigen detection test. <i>Journal of Infection &amp; Chemotherapy</i>. 12: 70-72.</p>	<p>VTI, IM, 0,5 mL</p> <p>Année : 2002- 2003</p>	<p>Cohorte, retrospect-ive</p>	<p>Âge : de 22 à 66 (moyenne de 36)</p> <p>Sexe : les deux (28,3 vs 19,4 % hommes)</p> <p>Pays : Japon</p> <p>Milieu : hospitalier</p> <p>Taille de l'échantillon : 237 sujets vaccinés 129 sujets non vaccinés</p>	<p><b>Résultat positif au test expéditif d'antigènes</b> : convulsions fébriles et résultat positif au test expéditif de dépistage d'antigènes pour la grippe</p> <p>120 jours, suivi au moyen d'un questionnaire</p> <p>Vaccinés vs non vaccinés</p> <p>TA : 3,4 vs 8,5 % RR : 0,4 (de 0,16 à 0,96) EV : 60 %</p>	<p>Classement : II-2</p> <p>Qualité : Passable (important biais possible dans la sélection / réponse)</p>

### Syndrome grippal – ECR

<p>Duque, Moreno, Hurtado <i>et al.</i> (2001). Effectiveness of an anti-flu vaccine in a Colombian labor population. <i>Pan American Journal of Public Health/Revista Panamericana de Salud Publica</i>, 10:232-239.</p>	<p>Agrippal (Agriflu) VTI, IM</p> <p>15 µg/0,5 mL</p> <p>Placebo : vitamine C</p> <p>Année : 1996-1997</p>	<p>ECR, en double insu</p>	<p>Âge : de 18 à 60</p> <p>Sexe : les deux (24,3 % hommes)</p> <p>En santé (sujets immunodéprimés exclus)</p> <p>Pays : Colombie</p> <p>Milieux : lieux de travail</p> <p>Taille de l'échantillon :</p> <p>Vaccin : 247</p> <p>Placebo : 246</p>	<p>6 mois, suivi actif (aux deux semaines)</p> <p><b>Syndrome grippal</b> (mal de gorge, toux et fièvre depuis &gt; 24 heures)</p> <p>Vaccin vs placebo</p> <p>TA : 91,5 vs 78,5 %</p> <p>RR : 0,86 (de 0,80 à 0,93)</p> <p>EV : 14 % (de 7 à 20)</p>	<p>Classement : I</p> <p>Qualité : Bonne</p>
<p>Kramer JS, Durham C, Schroeder T et Garrelts JC (2006). Effectiveness of half-dose versus full-dose influenza vaccine in health care workers. <i>Am J Health-Syst Pharm</i>. 63:2111-2115.</p>	<p>Fluzone VTI, IM</p> <p>15 µg/souche/0,5 mL</p> <p>Comparateur</p> <p>Demi-dose (0,25 - mL) de Fluzone (non résumé)</p> <p>Année : 2004-2005</p>	<p>Essai prospectif, randomisé, en double insu</p>	<p>Âge : de 18 à 65</p> <p>Sexe : les deux</p> <p>Santé : employés, mais aucune restriction d'admissibilité indiquée</p> <p>Pays : États-Unis</p> <p>Milieu : hôpital de soins tertiaires</p> <p>Taille de l'échantillon :</p> <p>Dose complète : 222</p> <p>Demi-dose : 222</p>	<p>5 mois, suivi actif (mensuel) des symptômes</p> <p><b>Syndrome grippal</b> (diagnostic de la grippe établi par un MG en pratique privée)</p> <p>Dose complète vs demi-dose</p> <p>TA : 3,6 vs 6,8 %</p> <p>RR : 0,53 (de 0,43 à 1,64)</p> <p>EV relative : 47 %</p> <p><b>Syndrome grippal</b> (auto-déclaration de fièvre et de toux)</p> <p>TA : 8,1 vs 9,4 %</p> <p>RR : 0,83 (de 0,46 à 1,51)</p> <p>EV relative : 17</p>	<p>Classement : II</p> <p>Qualité : Passable (suivi passif, manque de détails sur les participants)</p>

### Syndrome grippal – études cas-témoins (test négatif)

<p>Skowronski, D.M., Masaro, C., Kwindt, T.L.</p>	<p>VTI Flu viral, 15 µg/souche/</p>	<p>Cas-témoin, test</p>	<p>Âge : de 20 à 64 (résumé)</p> <p>Sexe : les deux</p>	<p>Suivi assuré pendant la saison grippale</p> <p>Écouvillon recueilli pour</p>	<p>Classement : II-2</p>
---	-------------------------------------	-------------------------	---	---	--------------------------

<p><i>et al.</i> (2007). Estimating vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza using a sentinel physician network: Results from the 2005-2006 season of dual A and B vaccine mismatch in Canada. <i>Vaccine</i>, 25:2842-51.</p>	<p>0,5 mL</p> <p>Année : 2005-2006</p> <p>Non-correspondance A/H3N2</p>	<p>négatif</p>	<p>(52 % hommes)</p> <p>Santé : aucune affection chronique</p> <p>Pays : Canada</p> <p>Milieus : cabinets de médecin sentinelle</p> <p>Taille de l'échantillon :</p> <p>Cas : 36</p> <p>Témoins, test négatif : 165</p>	<p>analyser le SG à la consultation du médecin</p> <p><b>Cas d'infection confirmée par la RCP</b></p> <p>Vaccinés vs non vaccinés</p> <p>TA : 30,5 % vs 39,4 %</p> <p>EV : 23 %</p> <p><b>Cas confirmés par la RCP</b></p> <p>Écouvillon recueilli dans les 48 heures suivant l'apparition</p> <p>TA : 38 % vs 31 %</p> <p>EV : 18 %</p>	<p>Qualité :</p> <p>Passable à bonne (biais quant à la décision liée à l'écouvillonnage)</p>
<p>Fielding, J.E., Grant, K.A., Papadakis, G. <i>et al.</i> (2011). Estimation of type- and subtype-specific influenza vaccine effectiveness in Victoria, Australia using a test negative case control method, 2007-2008. <i>BMC Infectious Diseases</i>, 11:170.</p>	<p>VTI australien homologué, n.s.a.</p> <p>Année : 2007-2008 (hémisphère Sud)</p> <p>Non-correspondance à la souche, 2007</p>	<p>Cas-témoin, test négatif</p>	<p>Âge : de 20 à 64 (résumé)</p> <p>Sexe : les deux (52 % hommes)</p> <p>Santé : tous</p> <p>Pays : Australie</p> <p>Milieus : cabinets de médecin sentinelle</p> <p>Taille de l'échantillon :</p> <p>2007 : 289</p> <p>2008 : 238</p>	<p>Écouvillon recueilli pour analyser le SG à la consultation du médecin</p> <p><b>Cas confirmés par la RCP</b></p> <p>EV (ajustée selon l'écouvillon mensuel recueilli)</p> <p>2007 : 64 % (de 29 à 82)</p> <p>2008 : 35 % (de -56 à 73)</p>	<p>Classement : II-2</p> <p>Qualité :</p> <p>Passable à bonne (biais quant à la décision liée à l'écouvillonnage, état de santé inconnu)</p>
<p>Eick-Cost, A.A., Tastad, K.J., Guerrero, A.C. <i>et al.</i> (2012).</p>	<p>VTI ou VVAI, divers vaccins homologués,</p>	<p>Étude cas-témoins, rétrospective (test négatif et</p>	<p>Âge : de 17 à 64 (~10 % d'au moins 40 ans)</p> <p>Sexe : les deux (plus de 70 %</p>	<p>Écouvillon recueilli pour analyser le SG à la consultation médicale</p> <p><b>Cas confirmés par la RCP ou la culture</b> (lavage NP ou</p>	<p>Classement : II-2</p> <p>Qualité :</p>

Effectiveness of seasonal influenza vaccines against influenza-associated illnesses among US military personnel in 2010-11: A case-control approach. <i>PLoS ONE</i> , 7:	États-Unis, n.s.a.  Année : 2010-2011	témoins en santé)	hommes) Militaires en santé  Pays : États-Unis Milieu : militaire  Taille de l'échantillon : Cas : 603 (288 VTI, 425 VVAI) Témoins, en santé : 1766 (302 VTI, 273 VVAI) Témoins, test négatif : 2284 (1068 VTI, 1544 VVAI)	nasal) <b>Efficacité vaccinale (ajustée*)</b> <u>Témoins (test négatif) – non appariés</u> Tout vaccin vs aucun vaccin 29 % (de -6 à 53) VTI vs aucun vaccin 53 % (de 25 à 71) VVAI vs aucun vaccin -13 % (de -77 à 27)  Témoins en santé : consultation médicale pour une maladie non respiratoire Témoins : test négatif dans le cas d'un SG <u>Témoins en santé**</u> <u>(consultation non liée à un problème respiratoire)</u> Tout vaccin vs aucun vaccin 16 % (de -1 à 45) VTI vs aucun vaccin 23 % (de -1 à 42) VVAI vs aucun vaccin 11 % (de -15 à 31)  *sexe, groupe d'âge, vaccinations antérieures **sexe, âge, emplacement	Bonne
Fielding JE, Grant KA, Tran T <i>et al.</i> (2012). Moderate influenza vaccine effectiveness in Victoria, Australia, 2011. <i>Eurosurveillance</i> , 17(11):20115.	Homologué en Australie, n.s.a.  Année : 2011, hémisphère Sud	Cas-témoin, test négatif	Âge : de 20 à 64 (résumé) Sexe : les deux Santé : tous  Pays : Australie Milieux : cabinets de médecin sentinelle	Écouvillon recueilli pour analyser le SG aux consultations médicales  <b>Cas confirmés par la RCP</b> EV ajustée* : 61 % (de -3 à 85)  *mois de l'écouvillonnage et comorbidités	Classement : II-2  Qualité : Passable à bonne (biais quant à la décision liée à l'écouvillonnage,

			<p>Taille de l'échantillon :</p> <p>Cas : 85</p> <p>Témoins, test négatif : 249</p>		comprend tous les âges)
<b>Syndrome grippal – études de cohorte</b>					
<p>Millot JL, Aymard M Bardol A. (2002). Reduced efficiency of influenza vaccine in prevention of influenza-like illness in working adults: a 7 month prospective survey in EDF Gaz de France employees, in Rhone-Alpes, 1996-1997. <i>Occupational Medicine</i>, 52: 281-292.</p>	<p>Non spécifié</p> <p>Homologué en France, n.s.a.</p> <p>Année : 1996-1997</p>	<p>Cohorte, prospective</p>	<p>Âge : de 18 à 64 (moyenne de 41)</p> <p>Sexe : les deux (83 % hommes)</p> <p>Santé : tous les employés, sauf ceux qui sont en congé de maladie de longue durée</p> <p>Pays : France</p> <p>Milieu : entreprise (employés)</p> <p>Taille de l'échantillon : 5785</p> <p>Vaccinés : 301</p> <p>Non vaccinés : 3662</p>	<p>7 mois, suivi passif (visite chez un clinicien)</p> <p>Vaccinés vs non vaccinés</p> <p><b>Syndrome grippal</b> (fièvre avec apparition soudaine d'au moins un symptôme systémique et un symptôme respiratoire)</p> <p>Vaccinés vs non vaccinés</p> <p>TA : 7,0 (de 3,9 à 10,0) vs 9,6 (de 8,5 à 10,6)</p> <p>RR : 0,70</p> <p>EV : 27,3 % (de 13,8 à 53,5)</p>	<p>Classement : II-2</p> <p>Qualité : Bonne</p>
<p>Jick H et Hagberg KW (2010). Effectiveness of influenza vaccination in the United Kingdom, 1996-2007. <i>Pharmaco-therapy</i>, 30:1199-1206.</p>	<p>Divers vaccins homologués</p> <p>VTI, VVAI, Royaume-Uni, n.s.a.</p> <p>Années : 1996-1997</p>	<p>Cohorte, rétrospective à l'aide de la General Practice Research Database</p>	<p>Âge : de 20 à 49 et de 50 à 69</p> <p>Sexe : les deux (~50 %)</p> <p>En santé</p> <p>Pays : États-Unis</p> <p>Milieus : cabinets de MG</p> <p>Taille de l'échantillon :</p> <p>Cas : 2820 (de 20 à 49 ans)</p> <p>1423 (de 50 à</p>	<p>Diagnostic de la grippe ou d'un SG vs d'autres diagnostics</p> <p><b>Diagnostic par un MG d'un SG ou de la grippe</b></p> <p>De 20 à 49 ans vs de 50 à 69 ans</p> <p>RC : 0,75 (de 0,45 à 1,5) vs 0,77 (de 0,58 à 1,03)</p> <p>EV : 25 % vs 23 %</p> <p>Témoins : appariés selon l'âge, le sexe, l'emplacement, la date</p>	<p>Classement : II-3</p> <p>Qualité : Passable à bonne (données administratives)</p>

	2006-2007		69 ans) Témoins : 11 273 (de 20 à 49 ans) 5695 (de 50 à 69 ans)	de l'écouvillon	
Liu Y, Huang L et Wang J (2004). Reduction of acute respiratory illness (ARI) due to a voluntary workplace influenza vaccination program: who are more likely to get the benefit? <i>J Occup Health</i> 46: 455-460.	Vaxigrip – VTI, IM, 0,5 mL  Années : 1998-1999	Cohorte	Âge : de 18 à 64 (41) Sexe : les deux (30,3 % hommes) En santé Pays : Taïwan Milieux : lieux de travail  Taille de l'échantillon : 925 vaccinés 1459 non vaccinés	4 mois, suivi actif MRA : mal de gorge avec fièvre, toux ou tout autre symptôme respiratoire aigu  TA : vaccinés vs non vaccinés 1998 : 38,2 vs 19,1 % 1999 : 16,3 vs 16,4  EV 1998 : -100 % 1999 : 0,3 %	Classement : II-2  Qualité : Bonne
Samad AH, Usul M, Zakaria D et al. (2004). Influenza vaccination in a Malaysian company: what are costs and benefits for the employer? <i>International Congress Series</i> 1263: 585-589.	Vaxigrip – VTI, IM, 0,5 mL  Années : 2000-2001  Comparateur : aucun vaccin	Cohorte	Âge : de 18 à 64 Sexe : les deux (77,6 % hommes) Pays : Malaisie Milieux : lieux de travail  Taille de l'échantillon : Vaccin : 504 Aucun vaccin : 518	<b>Syndrome grippal</b> : fièvre de 3 à 5 jours et au moins 2 symptômes tels que frissons, mal de tête, écoulements nasaux, mal de gorge, toux, douleurs musculaires, fatigue et faiblesse  6 mois, suivi actif TA : 8,13 vaccinés 30,3 non vaccinés  EV : 73,16 %	Classement : II-2  Qualité : Bonne
Samad AH, Usul M, Zakaria D et al. (2006).	Vaxigrip VTI, IM 15 µg/souche/	Cohorte, prospective	Âge : de 18 à 64 (moyenne de 32 à 33) Sexe : les deux	<b>Syndrome grippal</b> : dure depuis au moins 2 jours, avec au moins un symptôme systémique (fièvre, frissons, myalgie) et au moins un	Classement : II-2

<p>Workplace vaccination against influenza in Malaysia: Does the employer benefit?</p> <p><i>Journal of Occupational Health</i>, 48: 1-10.</p>	<p>0,5 mL</p> <p>Année : 2000-2001</p>		<p>(80 % hommes)</p> <p>Employés en santé, maladies chroniques exclues</p> <p>Pays : Malaisie</p> <p>Milieu : entreprise</p> <p>Taille de l'échantillon : 1022</p> <p>504 vaccinés</p> <p>518 non vaccinés</p>	<p>symptôme au niveau des voies respiratoires (rhinorrhée, mal de gorge, toux, enrouement)</p> <p>180 jours, suivi actif (rapport bimestriel)</p> <p>TA : 0,0813 vs 0,303</p> <p>EV : 73,16 %</p>	<p>Qualité : Bonne</p>
<p>Nichol KL, D'Heilly S et Ehlinger EP (2008). Influenza vaccination among college and university students: Impact on influenza-like illness, health care use, and impaired school performance.</p> <p><i>Archives of Pediatrics &amp; Adolescent Medicine</i>, 162, 1113-1118.</p>	<p>VTI ou VVAI, divers vaccins homologués, États-Unis, n.s.a.</p> <p>Années : 2002-2003, 2005-2006</p> <p>Non-correspondance à la souche en 2003-2004</p>	<p>Cohorte, prospective</p>	<p>Âge : 18 et plus (moyenne de 23 à 25)</p> <p>Sexe : les deux (de 25 à 29 % hommes)</p> <p>Étudiants universitaires à temps plein en santé</p> <p>Pays : États-Unis</p> <p>Milieu : universitaire</p> <p>Taille de l'échantillon : Vaccinés : 3864 Non vaccinés : 8932</p>	<p>6 mois, suivi actif (courriel mensuel)</p> <p><b>Syndrome grippal</b> (maladie respiratoire aiguë avec fièvre/fébrilité et toux)</p> <p>Vaccinés vs non vaccinés</p> <p>TA : 20,9 vs 25,5 %</p> <p>RC : 0,77</p> <p>EV : 18 %</p>	<p>Classement : II-2</p> <p>Qualité : Bonne</p>

<p>Wang Z, Tobler S, Roayaei J et Eick A (2009). Live attenuated or inactivated influenza vaccines and medical encounters for respiratory illnesses among US military personnel. <i>JAMA</i> 301(9): 945-953.</p>	<p>VTI et VVAI homologués, n.s.a.</p> <p>Années : 2004-2005, 2005-2006, 2006-2007</p> <p>Comparateur : aucun vaccin</p>	<p>Cohorte</p>	<p>Âge : de 19 à 49</p> <p>Sexe : les deux (~80 % hommes)</p> <p>Pays : États-Unis</p> <p>Milieu : militaire américain</p> <p>Taille de l'échantillon :</p> <p>2004-2005</p> <p>VTI : 366 201</p> <p>VVAI : 184 707</p> <p>Aucun : 510 820</p> <p>2005-2006</p> <p>VTI : 626 478</p> <p>VVAI : 143 054</p> <p>Aucun : 271 732</p> <p>2006-2007</p> <p>VTI : 436 600</p> <p>VVAI : 400 630</p> <p>Aucun : 230 729</p>	<p><b>Syndrome grippal :</b> consultation médicale avec un premier code de diagnostic correspondant à la pneumonie ou à la grippe</p> <p>36 mois, suivi actif</p> <p><b>TA</b></p> <p>VTI vs VVAI vs placebo</p> <p>2004-2005 : 0,26 vs 0,44 vs 0,53</p> <p>2005-2006 : 0,29 vs 0,44 vs 0,42</p> <p>2006-2007 : 0,28 vs 0,48 vs 0,47</p> <p><b>EV</b></p> <p>VTI vs aucun vaccin</p> <p>2004-2005 : 54,8 % (de 51,3 à 58,1)</p> <p>2005-2006 : 30,7 % (de 24,7 à 36,2)</p> <p>2006-2007 : 28,4 % (de 21,9 à 34,3)</p> <p>VVAI vs aucun vaccin</p> <p>2004-2005 : 20,8 % (de 12,3 à 28,5)</p> <p>2005-2006 : 12,0 % (de 1,7 à 21,3)</p> <p>2006-2007 : 10,7 % (de 2,7 à 18,1)</p> <p>VTI vs VVAI</p> <p>2004-2005 : 43,0 % (de 36,4 à 48,9)</p> <p>2005-2006 : 21,2 % (de 13,5 à 28,2)</p> <p>2006-2007 : 19,8 % (de 13,6 à 25,5)</p>	<p>Classement : II</p> <p>Qualité : Bonne</p>
---	---	----------------	--	--	---

<p>At'kov, O.Y., Azarov, A.V., Zhukov, D.A. <i>et al.</i> (2011). Influenza vaccination in healthy working adults in Russia: observational study of effectiveness and return on investment for the employer. <i>Applied health economics and health policy</i>, 9: 89-99.</p>	<p>Vaxigrip VTI, IM 15 µg/ souche/ 0,5 mL</p> <p>Année : 2005-2006</p>	<p>Cohorte, prospective</p>	<p>Âge : de 18 à 64 (moyenne de 39)</p> <p>Sexe : les deux (55 % hommes)</p> <p>Employés en santé</p> <p>Pays : Russie</p> <p>Milieu : société de transport</p> <p>Taille de l'échantillon : Vaccinés : 701 Non vaccinés : 630</p>	<p>Suivi actif (consultation mensuelle auprès d'un MG, questionnaires)</p> <p><b>Syndrome grippal</b> : fièvre (<math>\geq</math> 2 jours), au moins un symptôme parmi la fièvre, les frissons solennels et la myalgie; et au moins un symptôme respiratoire (coryza, mal de gorge, toux ou enrouement)</p> <p>VTI vs non vaccinés</p> <p>TA : 6,8 vs 23,2 %</p> <p>EV : 70 %</p>	<p>Classement : II-2</p> <p>Qualité : Bonne</p>
<p>Nichol KL, D'Heilly SJ, Greenberg ME et Ehlinger E (2009). Burden of Influenza-Like Illness and Effectiveness of Influenza Vaccination among Working Adults aged 50-64 years. <i>Clinical Infectious Diseases</i> 48: 292-298.</p>	<p>Vaccin de 2006-2007, n.s.a.</p>	<p>Cohorte, prospective</p>	<p>Âge : de 50 à 64</p> <p>Sexe : les deux (22,5 % hommes)</p> <p>Santé : tous</p> <p>Pays : États-Unis</p> <p>Milieu : universitaire</p> <p>Taille de l'échantillon : 404 vaccinés 93 non vaccinés</p>	<p>Suivi : saison grippale</p> <p><b>Syndrome grippal</b> (définition) : fièvre avec toux ou mal de gorge</p> <p>Vaccinés vs non vaccinés</p> <p>TA : 15,7 vs 25,0 %</p> <p>RC : 0,55</p> <p>EV: 0,48 (de 0,27 à 0,86)</p>	<p>Classement : II-2</p> <p>Qualité : Bonne</p>
<p>Phillips CJ, Woolpert T, Sevic C <i>et al.</i> (2013). Comparison of the Effectiveness of trivalent inactivated influenza vaccine and live, attenuated</p>	<p>VVAI, dose non indiquée</p> <p>Années : 2006-2009</p> <p>Comparateur :</p>	<p>Cohorte</p>	<p>Âge : de 18 à 49 (moyenne de 27)</p> <p>Sexe : les deux (72,4 % hommes)</p> <p>En santé</p> <p>Pays : États-Unis</p> <p>Milieu : militaire américain</p>	<p>200 jours, suivi passif : consultation d'un médecin et codes de la CIM-9 pour la visite</p> <p>TA : VTI vs VVAI</p> <p>Syndrome grippal (codes de la CIM-9) : 14,0 vs 14,2 %</p> <p>Grippe (CIM-9) : 0,46 vs 0,38 %</p>	<p>Classement : II-2</p> <p>Qualité : Passable à bonne</p>

influenza vaccine in preventing influenza-like illness among US military service members, 2006-2009. <i>Clinical Infectious Diseases</i> 56(1): 11-19.	VTI		Taille de l'échantillon : VVAI : 9489 VTI : 32 181	Pneumonie et/ou grippe : 0,76 vs 0,73 % EV relative (grippe) : 17 %	
--	-----	--	--	--	--

### Vaccin antigrippal vivant atténué (VVAI) – cas confirmés en laboratoire

Ohmit SE, Victor JC, Rotthoff JR <i>et al.</i> (2006). Prevention of antigenically drifted influenza by inactivated and live attenuated vaccines, <i>NEJM</i> , 355(24): 2513-2522.	Fluzone VTI, IM 15 µg/souche/ 0,5 mL  FluMist VVAI, IN 0,5 mL  Année : 2004- 2005  Non-corres- pon- dance à la souche B	ECR, en double insu, multi- centrique	Âge : de 18 à 46 (moyenne de 27)  Sexe : les deux (40 % hommes)  En santé (est exclue toute personne à qui le VTI est recommandé aux États-Unis)  Pays : États-Unis  Milieux : universitaire et communautaire  Taille de l'échantillon : RCP/culture IM : 519  IN : 522  Placebo : 206  Taille de l'échantillon : sérologie  IM : 367  IN : 363	5-6 mois, suivi actif  <b>Résultat positif à la RCP en temps réel et/ou à la culture</b> (écouvillon de la gorge avec un SG – au moins un symptôme respiratoire et un symptôme systémique)  <u>VVAI vs placebo</u> TA du VVAI : 4,0 % RR : 0,52 (de 0,26 à 1,07) EV : 48 % (de -7 à 74)  <u>VTI vs VVAI</u> RR : 0,47 (de 0,20 à 1,05) Réduction relative : 53 % (de -5 à 80) TA du placebo : 7,8 %  <b>Dépistage sérologique d'une infection (augmentation d'un facteur de 4)</b>  <u>VVAI vs placebo</u> RR : 0,72 (de 0,33 à 1,67) EV : 28 % (de -67 à 67)  <u>VTI vs VVAI</u> RR : 0,30 (de 0,10 à 0,77)	Classe- ment : I  Qualité : Bonne
---	--	--	---	--	---

			Placebo : 146	Réduction relative : 70 % (de 23 à 90)  <b>Résultat positif à la culture ou au test sérologique</b> <u>VVAI vs placebo</u> RR : 0,70 (de 0,33 à 1,57) EV : 30 (de -57 à 67) <u>VTI vs VVAI</u> RR : 0,47 (de 0,20 à 1,04) Réduction relative : 53 % (de -4 à 80)	
Ohmit SE, Victor JC, Teich ER <i>et al.</i> (2008). Prevention of symptomatic seasonal influenza in 2005-2006 by inactivated and live attenuated vaccines, <i>Journal of Infectious Diseases</i> , 198(1):312-317.	Fluzone VTI, IM 15 µg/ souche/ 0,5 mL  FluMist VVAI, IN De 10 <sup>6,5</sup> à 10 <sup>7,5</sup> DICT /souche/ 0,5 mL  Année : 2005- 2006  Placebo : solution saline	ECR En double insu, multi- centrique	Âge : de 18 à 48 (moyenne de 25)  Sexe : les deux (40 % hommes)  En santé (est exclue toute personne à qui le VTI est recommandé aux États-Unis)  Pays : États-Unis  Milieux : 4 sites universitaires et 2 sites communautaires  *Les participants qui se sont réinscrits ont été affectés au même volet que l'année précédente.  Taille de l'échantillon (RCP) : IM : 867 IN : 853 Placebo : 338	180 jours, suivi actif  <b>Résultat positif à la RCP en temps réel et/ou à la culture</b> (écouvillon de la gorge avec un SG – au moins un symptôme respiratoire et un symptôme systémique) <u>VVAI vs placebo</u> TA du VVAI : 1,6 % RR : 0,92 (de 0,33 à 2,94) EV : 8 (de -194 à 67) <u>VTI vs VVAI</u> RR : 0,91 (de 0,40 à 2,10) Réduction relative : 9 % (de -110 à 60)  <b>Dépistage sérologique d'une infection (augmentation d'un facteur de 4)</b> 30 jours après l'immunisation jusqu'à la fin de la saison (~150 jours) <u>VVAI vs placebo</u> RR : 0,65 (de 0,32 à 1,37) EV : 35 % (de -37 à 68)	Classement : I  Qualité : Bonne

			<p><b>**972/1247 ré-inscriptions de l'année 1</b></p> <p>Taille de l'échantillon (dépi-stage sérologique) : IM : 867 IN : 853 Placebo : 338</p>	<p><u>VTI vs VVAI</u></p> <p>RR : 0,78 (de 0,40 à 1,48)</p> <p>Réduction relative : 22 % (de -48 à 60)</p> <p><b>Résultat positif à la culture et/ou à la RCP et/ou au test sérologique</b></p> <p><u>VVAI vs placebo</u></p> <p>RR : 0,60 (de 0,30 à 1,20)</p> <p>EV : 40 % (de -20 à 70)</p> <p><u>VTI vs VVAI</u></p> <p>RR : 0,78 (de 0,40 à 1,48)</p> <p>Réduction relative : 22 % (de -48 à 60)</p>	
<p>Monto AS, Ohmit SE, Petrie JG <i>et al.</i> (2009). Comparative efficacy of inactivated and live attenuated influenza vaccines. <i>NEJM</i>, 361:1260-1267.</p>	<p>Fluzone VTI, IM 15 µg/ 0,5 mL</p> <p>FluMist VVAI, IN 10<sup>6,5-7,5</sup> par 0,2 mL</p> <p>Placebo : solution saline</p> <p>Année : 2007- 2008</p>	<p>ECR</p> <p>En double insu, contrôlé par placebo</p>	<p>Âge : de 18 à 49 (moyenne de 23)</p> <p>Sexe : les deux (38 % hommes)</p> <p>En santé (est exclue toute personne à qui le VTI est recommandé)</p> <p>Pays : États-Unis</p> <p>Milieus : collectivité de 4 sites universitaires, Michigan</p> <p>Taille de l'échantillon : VVAI : 813 VTI : 814 Placebo : 325</p>	<p>6 mois, suivi passif</p> <p><b>Résultat positif à la RCP et/ou à la culture</b> (SG : au moins 2 symptômes respiratoires ou systémiques avec écouvillon de la gorge)</p> <p><u>VVAI vs placebo</u></p> <p>TA du VVAI : 6,9 %</p> <p>RR : 0,64 (de 0,41 à 1,00)</p> <p>EV : 36 % (de 0 à 59)</p> <p><u>VTI vs VVAI</u></p> <p>RR : 0,50 (de 0,31 à 0,80)</p> <p>Réduction relative : 50 % (de 20 à 69)</p>	<p>Classement : I</p> <p>Qualité : Bonne</p>
<p>Block, S.L, Yogev, R.,</p>	<p>FluMist</p>	<p>Cohorte, ouverte,</p>	<p>Âge : de 18 à 49</p>	<p>RCP en temps réel pour la</p>	<p>Classement :</p>

Hayden, F.G. <i>et al.</i> (2008). Shedding and immunogenicity of live attenuated influenza vaccine virus in subjects 5-49 years of age. <i>Vaccine</i> , 26: 4940-4946.	10 <sup>7</sup> DICT /0,5 mL  Année : 2004-2005	sur groupe unique, multi-centrique, phase IV	(moyenne de 30) Sexe : les deux (37,4 % hommes) Volontaires en santé  Pays : États-Unis Milieu : centre de santé  Taille de l'échantillon : 115	grippe 28 jours, suivi actif  TA : 17 %	II-2  Qualité : Bonne
---	---	--	--	--	-----------------------------

### Vaccin antigrippal vivant atténué (VVAI) – Syndrome grippal

Eick-Cost, A.A., Tastad, K.J., Guerrero, A.C. <i>et al.</i> (2012). Effectiveness of seasonal influenza vaccines against influenza-associated illnesses among US military personnel in 2010-11: A case-control approach. <i>PLoS ONE</i> , 7:	VTI ou VVAI, divers vaccins homologués, États-Unis, n.s.a.  Année : 2010-2011	Étude cas-témoins, rétrospective (test négatif et témoins en santé)	Âge : de 17 à 64 (~10 % d'au moins 40 ans) Sexe : les deux (plus de 70 % hommes) Militaires en santé  Pays : États-Unis Milieu : militaire  Taille de l'échantillon : Cas : 603 (288 VTI, 425 VVAI) Témoins, en santé : 1766 (302 VTI, 273 VVAI) Témoins, test négatif : 2284 (1068 VTI, 1544 VVAI)	Suivi passif, écouvillon recueilli pour analyser le SG à la consultation médicale  <b>Cas confirmés par la RCP ou la culture</b> (lavage NP ou nasal)  Efficacité du vaccin <u>Témoins (test négatif) – non appariés*</u> Tout vaccin vs aucun vaccin 29 % (de -6 à 53) VTI vs aucun vaccin 53 % (de 25 à 71) VVAI vs aucun vaccin -13 % (de -77 à 27)  <u>Témoins en santé (appariés** consultation médicale pour une maladie non respiratoire)</u> Tout vaccin vs aucun vaccin 16 % (de -1 à 45) VTI vs aucun vaccin 23 % (de -1 à 42) VVAI vs aucun vaccin 11 % (de -15 à 31)	Classement : II-2  Qualité : Bonne
--	---	---	---	---	--

				*sexe, groupe d'âge, nombre de vaccinations antérieures **sexe, âge, emplacement	
Jick H et Hagberg KW (2010). Effectiveness of influenza vaccination in the United Kingdom, 1996-2007. <i>Pharmacotherapy</i> , 30: 1199-1206.	Divers vaccins homologués VTI, VVAI, Royaume-Uni, n.s.a.  Années : 1996-1997, 2006-2007	Cohorte, rétrospective à l'aide de la General Practice Research Database	Âge : de 20 à 49 et de 50 à 69 Sexe : les deux (~50 %) En santé Pays : États-Unis Milieux : cabinets de MG Taille de l'échantillon : Cas : de 20 à 49 – 2820 de 50 à 69 – 1423 Témoins de 20 à 49 – 11 273 de 50 à 69 – 5695	Diagnostic de la grippe ou d'un SG vs d'autres diagnostics  <b>Diagnostic par un MG d'un SG ou de la grippe</b> De 20 à 49 ans vs de 50 à 69 ans RC : 0,75 (de 0,45 à 1,5) vs 0,77 (de 0,58 à 1,03) EV : 25 % vs 23 %  Témoins appariés selon l'âge, le sexe, l'emplacement, la date	Classement : II-3  Qualité : Passable à bonne (données administratives)
Nichol KL, D'Heilly S et Ehlinger EP (2008). Influenza vaccination among college and university students: Impact on influenza-like illness, health care use, and impaired school performance. <i>Archives of Pediatrics &amp; Adolescent Medicine</i> , 162, 1113-1118.	VTI ou VVAI, divers vaccins homologués, États-Unis, n.s.a.  Années : 2002-2003, 2005-2006  Non-correspond-	Cohorte, prospective	Âge : 18 et plus (moyenne de 23 à 25) Sexe : les deux (de 25 à 29 % hommes) Étudiants universitaires à temps plein en santé  Pays : États-Unis Milieu : universitaire  Taille de	6 mois, suivi actif (courriel mensuel)  Vaccinés vs non vaccinés <b>Syndrome grippal</b> (maladie respiratoire aiguë avec fièvre/fébrilité et toux) TA : 20,9 vs 25,5 % RC : 0,77 EV : 18 %	Classement : II-2  Qualité : Bonne

	dance à la souche en 2003-2004		l'échantillon : Vaccinés : 3864 Non vaccinés : 8932		
Phillips CJ, Woolpert T, Sevvick C <i>et al.</i> (2013). Comparison of the Effectiveness of trivalent inactivated influenza vaccine and live, attenuated influenza vaccine in preventing influenza-like illness among US military service members, 2006-2009. <i>Clinical Infectious Diseases</i> 56(1): 11-19.	VVAI, dose non indiquée  Années : 2006-2009  Comparateur : VTI	Cohorte	Âge : de 18 à 49 (moyenne de 27) Sexe : les deux (72,4 % hommes) En santé Pays : États-Unis Milieu : militaire américain  Taille de l'échantillon : VVAI : 9489 VTI : 32 181	200 jours, suivi passif : consultation d'un médecin et codes de la CIM-9 pour la visite  TA : VTI vs VVAI <b>Syndrome grippal</b> (codes de la CIM-9) : 14,0 vs 14,2 % <b>Grippe</b> (CIM-9) : 0,46 vs 0,38 % <b>Pneumonie et/ou grippe</b> : 0,76 vs 0,73 %  EV relative (grippe) : 17 %	Classement : II-2  Qualité : Passable à bonne
Wang Z, Tobler S, Roayaei J et Eick A (2009). Live attenuated or inactivated influenza vaccines and medical encounters for respiratory illnesses among US military personnel. <i>JAMA</i> 301(9): 945-953.	VTI et VVAI homologués, n.s.a.  Années : 2004-2005, 2005-2006, 2006-2007  Comparateur :	Cohorte	Âge : de 19 à 49 Sexe : les deux (~80 % hommes) Pays : États-Unis Milieu : militaire américain  Taille de l'échantillon : 2004-2005 VTI : 366 201 VVAI : 184 707 Aucun : 510 820	36 mois, suivi actif <b>Syndrome grippal</b> : consultation médicale avec un premier code de diagnostic correspondant à la pneumonie ou à la grippe  TA VVAI vs placebo 2004-2005 : 0,26 vs 0,44 vs 0,53 2005-2006 : 0,29 vs 0,44 vs 0,42 2006-2007 : 0,28 vs 0,48 vs	Classement : II  Qualité : Bonne

	aucun vaccin		2005-2006 VTI : 626 478 VVAI : 143 054 Aucun : 271 732  2006-2007 VTI : 436 600 VVAI : 400 630 Aucun : 230 729	0,47  <b>EV</b> VTI vs aucun vaccin 2004-2005 : 54,8 % (de 51,3 à 58,1) 2005-2006 : 30,7 % (de 24,7 à 36,2) 2006-2007 : 28,4 % (de 21,9 à 34,3) VVAI vs aucun vaccin 2004-2005 : 20,8 % (de 12,3 à 28,5) 2005-2006 : 12,0 % (de 1,7 à 21,3) 2006-2007 : 10,7 % (de 2,7 à 18,1) VTI vs VVAI 2004-2005 : 43,0 % (de 36,4 à 48,9) 2005-2006 : 21,2 % (de 13,5 à 28,2) 2006-2007 : 19,8 % (de 13,6 à 25,5)	
--	--------------	--	--	--	--

## Divers vaccins – cas confirmés en laboratoire

Kissling E, Valenciano M, Cohen JM <i>et al.</i> (2011). I-MOVE multi-centre case control study 2010-11: Overall and stratified estimates of influenza vaccine effectiveness in Europe. <i>PloS ONE</i> 6(11): e27622.	Divers VTI, IM  Année : 2010-2011	Étude cas-témoins, multi-centrique	Âge : tous (moyenne de 23 pour les cas et de 32 pour les témoins)  Sexe : les deux (47,9 % hommes)  Pays : France, Hongrie, Irlande, Italie, Pologne, Portugal, Roumanie, Espagne	<b>RCP en temps réel ou culture</b> (écouvillon NP) Écouvillon recueilli dans les 8 jours suivant l'apparition du SG Vaccinés vs non vaccinés TA : 24 % vs 52 % RC : 0,29 (tous les âges) EV : de 15 à 59 ans Taux brut : 56,5 % (de 31,2 à 72,6) Ajusté* : 41,3 % (de -2,6 à 66,4)	Classement : II-2  Qualité : Bonne
---	---	------------------------------------	---	--	--

			Taille de l'échantillon : Vaccin : 337 Aucun vaccin : 4073	*Ajusté selon la vaccination de 2009-2010 contre la grippe saisonnière et pandémique, la maladie chronique, le sexe, l'hospitalisation récente due à une maladie chronique, le tabagisme, le groupe d'âge, les consultations d'un praticien l'année précédente et la semaine de l'apparition des symptômes	
--	--	--	--	--	--

CHMP : comité européen des médicaments à usage humain

ECR : essai comparatif randomisé

EV : efficacité vaccinale

ID : intradermique

IM : intramusculaire

IN : intranasale

MG : médecin généraliste

TMG : titres moyens géométriques

MRA : maladie respiratoire aiguë

n.s.a. : non spécifié ailleurs

RC : rapport de cotes

RCP : réaction en chaîne de la polymérase

RTMG : ratio des titres moyens géométriques

RR : risque relatif

SG : syndrome grippal

SGB : syndrome de Guillain-Barré

TA : taux d'attaque

vs : versus

VTI : vaccin antigrippal trivalent inactivé

VVAI : vaccin antigrippal vivant atténué

## ANNEXE B : TABLEAU DE DONNÉES SUR L'IMMUNOGÉNÉICITÉ DES VACCINS ANTIGRIPPAUX

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats sur l'immunogénéicité (IC de 95 %)	Qualité des données
<b>Vaccins antigrippaux trivalents inactivés (VTI)</b>					
Frey S, Poland G, Percell S et Podda A (2003). Comparison of the safety, tolerability, and immunogenicity of a MF59-adjuvanted influenza vaccine and a non-adjuvanted influenza vaccine in non-elderly adults. <i>Vaccine</i> 21:4234-4237.	Fluzone VTI, IM 15 µg/ souche/ 0,5 mL  Compa- rateur : Fluad (non résumé)  Années : 1995- 1996 1996- 1997	ECR, rando- misé, à l'insu de l'observa- teur	Âge : de 18 à 65 Sexe : les deux Pays : États-Unis En santé  Taille de l'échantillon : 1995-1996 : 151 1996-1997 : 96  Comparateur 150 (S1) 104 (S2)	28 jours, suivi 1995-1996 vs 1996-1997 <b>Séroconversion</b> (CHMP) H1N1 : 53 vs 23 % H3N2 : 75 vs 32 % B : 71 vs 28 % <b>Séroprotection</b> (≥ 1:40) H1N1 : 95 vs 86 % H3N2 : 91 vs 26 % B : 97 vs 69 % <b>TMG</b> H1N1 : 850 vs 263 H3N2 : 418 vs 71 B : 601 vs 176	Classe- ment : I  Qualité : Bonne
Belshe RB, Newman FK et Cannon J (2004). Serum antibody responses after intradermal vaccination against influenza. <i>New England Journal of Medicine</i> , 351:2286-2294.	Fluzone VTI, IM 15 µg/ souche/ 0,5 mL  Compa- rateur  Non homolo- gué VTI, ID 0,6 µg/ souche/ 0,1 mL	ECR, ouvert	Âge : de 18 à 60 (moyenne de 39) Sexe : les deux (37 % hommes) En santé Pays : États-Unis Milieux : centres de santé  Taille de l'échantillon : Fluzone : 69 Comparateur : 61	Suivi : 21 jours <b>Séroconversion</b> (CHMP) H1N1 : 42,9 (de 30,5 à 56,0) H3N2 : 33,3 (de 22,0 à 46,3) B : 42,9 (de 30,5 à 56,0) <b>Séroprotection</b> (CHMP; 1:40 et plus) H1N1 : 100 % H3N2 : 100 % B : 100 % <b>RTMG et TMG</b> H1N1 : 3,9 (de 2,9 à 5,3) vs 361 (de 280 à 467)	Classe- ment : I  Qualité : Bonne

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats sur l'immunogénicité (IC de 95 %)	Qualité des données
	(non résumé)  Année : 2001-2002		Total : 130	H3N2 : 3,6 (de 2,6 à 5,1) vs 271 (de 214 à 344)  B : 3,6 (de 2,7 à 4,8) vs 508 (de 413 à 625)	
Chen WH, Cross AS, Edelman R <i>et al.</i> (2011). Antibody and Th1-type cell-mediated immune responses in elderly and young adults immunized with the standard or a high dose influenza vaccine. <i>Vaccine</i> , 29:2865-2873.	Fluzone VTI, IM 15 µg/ souche/ 0,5 mL  Comparaison Personnes âgées (non résumé)  Année : 2004-2005	Essai contrôlé	Âge : de 20 à 40 ans (moyenne de 28)  Sexe : les deux (64 % hommes)  En santé  Pays : États-Unis  Milieux : centres de santé  Taille de l'échantillon : 14	Suivi : 28 jours  <b>Séroconversion</b> (augmentation d'un facteur de 4)  H1N1 : 64 %  H3N2 : 43 %  B : 79 %  <b>Séroprotection</b> (titres d'anticorps IH ≥ 1:32)  H1N1 : 100 %  H3N2 : 100 %  B : 79 %  <b>Séroconversion – IgA</b> (augmentation d'un facteur de 4)  H1N1 : 50 %  H3N2 : 14 %  B : 14 %	Classement : II-1  Qualité : Passable à bonne (petit échantillon)
Engler RJM, Nelson MR, Klote MM <i>et al.</i> (2008).  Half- vs Full-Dose Trivalent Inactivated Influenza Vaccine (2004-2005) Age, Dose, and Sex Effects on Immune	Fluzone VTI, IM 15 µg/ souche/ 0,5 mL  Comparateur : demi-dose (non résumé)	ECR  En simple insu	Âge : de 18 à 64 (stratifié par groupes – de 18 à 49 et de 50 à 64)  Sexe : les deux 56 % hommes  En santé  Pays : Royaume-	21 jours, suivi  De 18 à 49 ans vs de 50 à 64 ans  <b>Séroconversion</b> (augmentation d'un facteur de 4)  H1N1 : 16,4 vs 15,7 %  H3N2 : 38 % vs 37,1 %  B : 40,5 % vs 41,8 %  <b>Séroprotection</b> (≥ 1:40)	Classement : I  Qualité : Bonne

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats sur l'immunogénicité (IC de 95 %)	Qualité des données
Responses. <i>Arch Intern Med.</i> 168(22): 2405-2414.	Année : 2004-2005		Uni  Milieux : centres de santé  Taille de l'échantillon : 554 De 18 à 49 : 274 De 50 à 64 : 280	H1N1 : 54 % vs 38,9 % H3N2 : 75,5 vs 72,5 % B : 82,5 % vs 70,7 %  <b>TMG</b> H1N1 : 28,8 (de 25,2 à 32,8) vs 21,4 (de 18,6 à 24,7) H3N2 : 55,2 (de 48,7 à 62,5) vs 59 (de 51,4 à 67,8) B : 69,6 (de 61,4 à 78,9) vs 52,1 (de 45,5 à 59,8)	
Treanor JJ, Campbell JD, Brady RC <i>et al.</i> (2005). Rapid licensure of a new, inactivated influenza vaccine in the United States. <i>Human Vaccines</i> , 1:239-244.	Fluarix VTI, IM 15 µg/ souche/ 0,5 mL  Placebo : solution saline  Année : 2004-2005	ECR, en double insu	Âge : de 18 à 64 (moyenne de 39) Sexe : les deux Volontaires en santé  Pays : États-Unis Milieu : non indiqué  Taille de l'échantillon : Vaccinés : 535 (de 18 à 49) 210 (de 50 à 64) Placebo : 190	21 jours, échantillon sanguin  <b>De 18 à 49 ans vs de 50 à 64 ans</b>  <b>Séroconversion</b> (augmentation d'un facteur de 4) H1N1 : 67 (de 62 à 71) vs 42 (de 35 à 49) H3N2 : 66 (de 1 à 70) vs 52 (de 45 à 59) B : 82 (de 78 à 85) vs 67 (de 60 à 7)  <b>RTMG</b> H1N1 : 14,4 vs 4,2 H3N2 : 8,0 vs 4,6 B : 11,8 vs 7,6  <b>Séroprotection</b> (CHMP : de 18 à 64 ans) H1N1 : 97 (de 95 à 98) H3N2 : 99 (de 98 à 100) B : 99 (de 98 à 100)  <i>Pour tous les participants</i>	Classement : I  Qualité : Bonne

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats sur l'immunogénicité (IC de 95 %)	Qualité des données
				<b>Séroconversion</b> (augmentation d'un facteur de 4) H1N1 : 60 % (de 56 à 63) H3N2 : 62 % (de 58 à 65) B : 78 % (de 74 à 81) <b>Séroprotection</b> ( $\geq 1:40$ ) H1N1 : 98 % H3N2 : 99 % B : 99 % <b>TMG</b> H1N1 : 438,3 (de 393,1 à 488,6) H3N2 : 425 (de 393,1 à 459,5) B : 337,7 (de 313 à 363,2)	
Beran J, Wertzova V, Honegr K <i>et al.</i> (2009). Challenge of conducting a placebo-controlled randomized efficacy study for influenza vaccine in a season with low attack rate and a mismatched vaccine B strain: a concrete example. <i>BMC Infectious Diseases</i> , 9:1-11.	Fluarix VTI, IM 15 µg/ souche/ 0,5 mL  Placebo : solution saline  Année : 2005- 2006  Non- corres- pondance à la souche	ECR, en double insu	Âge : de 18 à 64 (moyenne de 39) Sexe : les deux Volontaires en santé  Pays : République tchèque Milieu : non indiqué  Taille de l'échantillon : Vaccin : 632	Suivi : 21 jours <b>Séroconversion</b> (CHMP) H1N1 : 89,2 % (de 86,6 à 91,5 %) H3N2 : 77,2 % (de 73,7 à 80,4 %) B : 82,9 % (de 79,7 à 85,8 %) <b>Séroprotection</b> (titres d'anticorps IH $\geq 1:40$ ) H1N1 : 97,8 % (de 96,31 à 98,78 %) H3N2 : 88,1 % (de 85,35 à 90,55 %) B : 95,9 % (de 94,03 à 97,30 %) <b>TMG</b> H1N1 : 730,5 (de 648,1 à 823,3) H3N2 : 131,7 (de 119,9 à	Classement : I  Qualité : Bonne

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats sur l'immunogénicité (IC de 95 %)	Qualité des données
				144,6) B : 191,1 (de 175,7 à 207,9)	
Durando P, Fenoglio D, Boschini A <i>et al.</i> (2008). Safety and immunogenicity of two influenza virus subunit vaccines, with or without MF59adjuvant, administered to human immunodeficient virus Type 1-seropositive and -seronegative adults. <i>Clin. Vaccine Immunol.</i> 15(2): 253-259.	Agrippal VTI, IM 15 µg/souche/ 0,5 mL  Comparaison Fluad, avec adjuvant (non résumé)  Année : 2005-2006	ECR Sans insu	Âge : de 18 à 65 (moyenne de 32)  Sexe : les deux (89 % hommes)  En santé (séronégatif pour le VIH-1)  Pays : Italie  Milieu : centre de santé  Taille de l'échantillon : VTI : 80	Suivi : 30 jours  <b>Séroconversion (CHMP)</b> H1N1 : 59 % H3N2 : 69 % B : 63 %  <b>Séroprotection (CHMP)</b> 30 vs 90 jours après la vaccination H1N1 : 90 vs 91 % H3N2 : 97 vs 98 % B : 93 vs 94 %  <b>RTMG</b> D30/D0 vs D90/D0 H1N1 : 7,4 vs 5,6 H3N2 : 7,6 vs 4,7 B : 6,8 vs 5,1	Classement : I  Qualité : Bonne
Jackson LA, Gaglani MJ, Keyserling HL <i>et al.</i> (2010). Safety, efficacy, and immunogenicity of an inactivated influenza vaccine in healthy adults: A randomized, placebo-controlled trial over two	FluLaval VTI, IM 15 µg/souche/ 0,5 mL  Placebo : solution saline  Années : 2005-	ECR Randomisé, en double insu (pas à l'insu de l'infirmière qui administre le vaccin)	Âge : de 18 à 49 (moyenne de 32,7)  Sexe : les deux (40 % hommes)  En santé  Milieu : centre de santé  Pays : États-Unis	Suivi : 21 jours  <b>Séroconversion (CHMP)</b> 2005-2006 vs 2006-2007 H1N1 : 68 (de 65 à 71) vs 68 (de 63 à 72) H3N2 : 85 (de 82 à 87) vs 72 (de 67 à 76) B : 82 (de 79 à 84) vs 74 (de 70 à 78)  <b>Séroprotection (≥ 1:40)</b> H1N1 : 97 (de 96 à 98) vs 98	Classement : I  Qualité : Bonne

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats sur l'immunogénicité (IC de 95 %)	Qualité des données
influenza seasons. <i>BMC Infectious Diseases</i> 10(71).	2006 2006-2007		Taille de l'échantillon : Vaccin : 3714 Placebo : 3798	(de 97 à 99) H3N2 : 94 (de 92 à 96) vs 92 (de 90 à 95) B : 98 (de 97 à 99) vs 97 (de 96 à 99) <b>FATMG</b> H1N1 : 11,0 (de 10,0 à 12,0) vs 9,9 (de 8,5 à 11,5) H3N2 : 15,8 (de 14,6 à 17,2) vs 10,6 (de 9,3 à 12,1) B : 12,4 (de 11,3 à 13,5) vs 11,4 (de 10 à 13,1)	
Zhu F.C., Zhou W.Z., Pan H.X. <i>et al.</i> (2008). Safety and immunogenicity of two subunit influenza vaccines in healthy children, adults and the elderly: A randomized controlled trial in China. <i>Vaccine</i> , 26:4579-84.	Agrippal – VTI, IM 15 µg/souche/0,5 mL  Saison : 2005-2006  Comparateur : Influvac (non résumé)	ECR, uniquement à l'insu du personnel de laboratoire	Âge : de 18 à 59 (moyenne de 38) Sexe : les deux (49,5 % hommes) Volontaires en santé (aucun médicament immunodépresseur, aucune femme enceinte) Pays : Chine Milieu : centre de santé  Taille de l'échantillon : VTI : 99	28 jours, échantillons sanguins  <b>Séroconversion</b> (augmentation d'un facteur de 4) H1N1 : 72 (de 62 à 81) H3N2 : 77 (de 67 à 85) B : 81 (de 71 à 89) <b>Séroprotection</b> (titres d'anticorps IH ≥ 1:40) H1N1 : 99 (de 94 à 100) H3N2 : 87 (de 78 à 93) B : 94 (de 88 à 98) <b>RTMG</b> H1N1 : 5,5 H3N2 : 13,2 B : 10,2	Classement : I  Qualité : Bonne
Belshe RB, Newman FK, Wilkins K <i>et al.</i> (2007). Comparative immunogenicity	Fluzone VTI, IM 15 µg/souche/0,5 mL	ECR, ouvert	Âge : de 18 à 50 (moyenne de 28 à 32) Sexe : les deux (19 % hommes)	28 jours, suivi  <b>Séroconversion</b> (augmentation d'un facteur de 4)	Classement : I  Qualité :

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats sur l'immunogénicité (IC de 95 %)	Qualité des données
of trivalent influenza vaccine administered by intradermal or intramuscular route in healthy adults. <i>Vaccine</i> , 25:6755-6763.	Saison 2006-2007		En santé (sujets immunodéprimés ou femmes enceintes non admissibles)  Pays : États-Unis Milieux : centres de santé  Taille de l'échantillon : VTI : 31	H1N1 : 77,4 % (de 58,9 à 90,4) H3N2 : 100 % (de 88,8 à 100) B : 90,3 % (de 74,2 à 98,0) <b>Séroprotection</b> ( $\geq 1:32$ ) H1N1 : 67,7 % (de 48,6 à 83,3) H3N2 : 93,5 % (de 78,6 à 99,2) B : 67,7 % (de 48,6 à 83,3) <b>RTMG</b> H1N1 : 10,2 H3N2 : 17,9 B : 7,5	Bonne
Beran J, Vesikari T, Wertzova <i>et al.</i> (2009). Efficacy of inactivated split-virus influenza vaccine against culture-confirmed influenza in healthy adults: A prospective, randomized, placebo-controlled trial. <i>Journal of Infectious Diseases</i> , 2009:1861-1869.	Fluarix VTI, IM 15 µg/ souche/ 0,5 mL  Placebo : solution saline  Année : 2006- 2007	ECR, en double insu, multi-centrique	Âge : de 18 à 64 (moyenne de 40) Sexe : les deux (40 % hommes) En santé  Pays : République tchèque et Finlande Milieu : non indiqué  Taille de l'échantillon : VTI : 5103 Placebo : 2549	Suivi : de 21 à 28 jours  <b>Séroconversion</b> (CHMP) H1N1 : 76,3 (de 71,0 à 81,1) H3N2 : 73,9 (de 68,4 à 78,8) B : 85,2 (de 80,6 à 89,1) <b>Séroprotection</b> (CHMP) H1N1 : 97,6 (de 95,1 à 99,0) H3N2 : 86,9 (de 82,5 à 90,6) B : 96,2 (de 93,3 à 98,1) <b>RTMG</b> H1N1 : 20,0 (de 16,2 à 24,7) H3N2 : 12,6 (de 10,7 à 14,9) B : 16,0 (de 13,7 à 18,6)	Classement : I  Qualité : Bonne

<p>Luytjes W, Enouf V, Schipper M <i>et al.</i> (2012). HI responses induced by seasonal influenza vaccination are associated with clinical protection and with seroprotection against non-homologous strains. <i>Vaccine</i>, 30:5262-69.</p>	<p>Vaxigrip 15 µg/ 0,5 mL VTI, IM</p> <p>Année : 2006- 2007</p>	<p>Cohorte</p>	<p>Âge : de 20 à 59 (moyenne de 45)</p> <p>Sexe : les deux (55 % hommes)</p> <p>Employés en santé</p> <p>Pays : Pays-Bas</p> <p>Milieu : entreprise</p> <p>Taille de l'échantillon : 189</p>	<p>28 jours, échantillons sanguins</p> <p><b>Séroconversion</b> (augmentation d'un facteur de 4)</p> <p>H1N1 : 24 % H3N2 : 42 % B : 32 %</p> <p><b>Séroprotection</b> (titres ≥ 1:40)</p> <p>H1N1 : 86,3 H3N2 : 83 B : 55,5</p> <p><b>RTMG</b></p> <p>H1N1 : 2,3 H3N2 : 3,2 B : 2,6</p>	<p>Classement : II-2</p> <p>Qualité : Bonne</p>
<p>Baxter R, Patriarca PA, Ensor K <i>et al.</i> (2011). Evaluation of the safety, reactogenicity and immunogenicity of FluBlok (R) trivalent recombinant baculovirus-expressed hemagglutinin influenza vaccine administered intramuscularly to healthy adults 50-64 years of age. <i>Vaccine</i>, 29:2272-2278.</p>	<p>Fluzone; VTI, IM 15 µg/ souche/ 0,5 mL</p> <p>VTI recombinant non homologué (non résumé)</p> <p>Saison : 2007- 2008</p>	<p>ECR, à l'insu de l'observateur</p>	<p>Âge : de 50 à 64 (moyenne de 56)</p> <p>Sexe : les deux (36 % hommes)</p> <p>En santé (ceux souffrant de maladie aiguë et chronique ne sont pas admissibles)</p> <p>Pays : États-Unis</p> <p>Milieus : centres de santé</p> <p>Taille de l'échantillon : VTI : 302</p>	<p>28 jours, suivi</p> <p><b>Séroconversion</b> (CHMP)</p> <p>H1N1 : 66 % (de 60,6 à 71,5) H3N2 : 44 % (de 38,0 à 49,5) B : 41 % (de 35,5 à 46,8)</p> <p><b>Séroprotection</b> (≥ 1:40)</p> <p>H1N1 : 96 % (de 92,8 à 97,7) H3N2 : 75 % (de 69,9 à 79,9) B : 94 % (de 91,1 à 96,7)</p> <p><b>RTMG</b></p> <p>H1N1 : 5,0 H3N2 : 3,3 B : 2,4</p>	<p>Classement : I</p> <p>Qualité : Bonne</p>

<p>Frey S, Vesikari T, Szymczakiewicz-Multanowska A <i>et al.</i> (2010). Clinical Efficacy of Cell Culture-Derived and Egg-Derived Inactivated Subunit Influenza Vaccines in Healthy Adults. <i>Clinical Infectious Diseases</i> 51(9):997-1004.</p>	<p>Agrippal (Agriflu) VTI, IM 15 µg/souche/ 0,5 mL</p> <p>Placebo : solution saline dans un tampon phosphate</p> <p>Année : 2007-2008</p>	<p>ECR Randomisé, à l'insu de l'observateur</p>	<p>Âge : de 18 à 49 Sexe : les deux (de 44 à 45 % hommes) En santé</p> <p>Pays : États-Unis, Finlande et Pologne Milieu : non indiqué</p> <p>Taille de l'échantillon : Vaccin : 3676 Placebo : 3900</p>	<p>Suivi : 21 jours <b>Séroconversion</b> (CHMP) H1N1 : 75 % (de 71 à 78) H2N3 : 68 % (de 64 à 71) B : 68 % (de 65 à 72) <b>Séroprotection</b> (≥ 1:40) H1N1 : 98 % (de 97 à 99) H3N2 : 99 % (de 98 à 100) B : 92 % (de 90 à 94) <b>RTMG</b> H1N1 : 14 (de 12 à 16) H3N2 : 8,7 (de 7,7 à 9,7) B : 9,4 (de 8,4 à 10)</p>	<p>Classement : I</p> <p>Qualité : Bonne</p>
<p>Tregnaghi MW, Stamboulia D, Vanadia PC <i>et al.</i> (2012). Immunogenicity, safety, and tolerability of two trivalent subunit inactivated influenza vaccines: A phase III, observer-blind, randomized, controlled multicenter study. <i>Viral Immunology</i>, 25:216-225.</p>	<p>Agrippal et Fluvirin VTI, IM 15 µg/souche/ 0,5 mL</p> <p>Année : 2007-2008, hémisphère Sud</p>	<p>ECR, à l'insu de l'observateur, phase III</p>	<p>Âge : de 18 à 64 (moyenne de 38 à 39) Sexe : les deux (de 36 à 44 % hommes) En santé</p> <p>Pays : Argentine Milieu : non indiqué</p> <p>Taille de l'échantillon : Fluvirin : 232 Agriflu : 460</p>	<p>21 jours, échantillon sanguin</p> <p>Agrippal vs Fluvirin <b>Séroconversion</b> (augmentation d'un facteur de 4) H1N1 : 74 (de 69 à 78) vs 85 (de 79 à 89) H3N2 : 72 (de 68 à 76) vs 88 (de 84 à 92) B : 77 (de 73 à 81) vs 74 (de 68 à 79) <b>Séroprotection</b> (≥ 1:40) H1N1 : 93 (de 91 à 95) vs 99 (de 96 à 100) H3N2 : 96 (de 94 à 98) vs 100 (de 98 à 100) B : 91 (de 88 à 94) vs 86 (de 81 à 90) <b>RTMG</b> H1N1 : 12 (de 10 à 14) vs 27 (de 22 à 34)</p>	<p>Classement : I</p> <p>Qualité : Bonne</p>

				H3N2 : 10 (de 9 à 12) vs 22 (de 18 à 27) B : 12 (de 10 à 13) vs 10 (de 8 à 12)	
Ehrlich HJ, Berezuk G, Fritsch S <i>et al.</i> (2012). Clinical development of a Vero cell culture-derived seasonal influenza vaccine. <i>Vaccine</i> , 30: 4377-4386.	Fluzone VTI, IM 15 µg /souche/ 0,5 mL  Compareur : vaccin de culture cellulaire Vero (données non résumées)  Année : 2008-2009	ECR En double insu, multi-centrique	Âge : de 50 à 64 (moyenne de 56)  Sexe : les deux (39,70 % hommes)  En santé (sont exclus sujets immunodéprimés et à risque élevé)  Pays : États-Unis  Milieu : centres de recherche  Taille de l'échantillon : 229	Suivi : 21 jours <b>Séroconversion</b> (CHMP) H1N1 : 63,8 (de 57,1 à 70,1) H3N2 : 85,1 (de 79,7 à 89,5) B : 62,9 (de 56,2 à 69,3) <b>Séroprotection</b> (CHMP) H1N1 : 86,9 (de 81,7 à 91,0) H3N2 : 95,9 (de 92,4 à 98,1) B : 93,7 (de 89,6 à 96,5) <b>RTMG</b> H1N1 : 6,9 (de 5,7 à 8,3) H3N2 : 15,0 (de 12,4 à 18,3) B : 7,4 (de 6,1 à 8,9)	Classement : I  Qualité : Bonne
Frenck RW, Belshe R, Brady RC <i>et al.</i> (2011). Comparison of the immunogenicity and safety of a split-virion, inactivated, trivalent influenza vaccine (Fluzone®) administered by intradermal and intramuscular route in healthy adults. <i>Vaccine</i> , 29 5666-5674.	Fluzone VTI, IM 15 µg/ souche/ 0,5 mL  Intanza VTI, ID 9 µg/ souche/ 0,1 mL  Année : 2004-2005	ECR, à insu partiel	Âge : de 18 à 49 et de 50 à 64  Sexe : les deux (de 32 à 34 % hommes)  Volontaires en santé (immunodéprimés non admissibles)  Pays : États-Unis  Milieu : centre de santé  Taille de l'échantillon : IM – de 18 à 49 : 202	Suivi : 21 jours IM vs ID <b>Séroprotection</b> (EMEA) <u>De 18 à 49 ans</u> H1N1 : 92,5 % vs 89,4 % H3N2 : 100 % vs 100 % B : 87,9 % vs 84,8 % <u>De 50 à 64 ans</u> H1N1 : 77,8 % vs 72,4 % H3N2 : 99,5 % vs 99 % B : 74,4 % vs 67,2 % <b>TMG</b> <u>De 18 à 49 ans</u> H1N1 : 192 (de 162 à 228) vs 169 (de 147 à 217)	Classement : I  Qualité : Bonne

			<p>ID – de 18 à 49 : 201</p> <p>IM – de 50 à 64 : 196</p> <p>ID – de 50 à 64 : 194</p>	<p>H3N2 : 711 (de 623 à 813) vs 703 (de 612 à 808)</p> <p>B : 109 (de 94 à 126) vs 113 (de 95 à 134)</p> <p><u>De 50 à 64 ans</u></p> <p>H1N1 : 75 (de 63 à 89) vs 74 (de 62 à 90)</p> <p>H3N2 : 492 (de 432 à 561) vs 535 (de 457 à 627)</p> <p>B : 69 (de 59 à 80) vs 60 (de 51 à 71)</p>	
<p>Leroux-Roels I, Vets E, Freese R <i>et al.</i> (2008). Seasonal influenza vaccine delivered by intradermal microinjection: A randomized controlled safety and immunogenicity trial in adults. <i>Vaccine</i>, 26:6614-6619.</p>	<p>Vaxigrip VTI, IM 15 µg/ souche/ 0,5 mL</p> <p>Intanza VTI, ID 9 µg/ souche / 0,1 mL</p> <p>Année : 2005- 2006</p>	<p>ECR, ouvert, multi- centrique</p>	<p>Âge : de 18 à 58 (moyenne de 40)</p> <p>Sexe : les deux (de 36 à 37 % hommes)</p> <p>Volontaires en santé (immunodéprimés non admissibles)</p> <p>Pays : Allemagne, Belgique, Suisse</p> <p>Milieu : non précisé</p> <p>Taille de l'échantillon : VTI, IM : 379 VTI, ID : 381</p>	<p>Suivi : 21 jours ID vs IM</p> <p><b>Séroconversion (CHMP)</b></p> <p>H1N1 : 74,3 (de 69,7 à 78,7) vs 70,4 (de 65,6 à 74,9)</p> <p>H3N2 : 85,1 (de 81,2 à 88,5) vs 79,2 (de 74,8 à 83,1)</p> <p>B : 76,4 (de 71,9 à 80,6) vs 73,5 (de 68,8 à 77,8)</p> <p><b>Séroprotection (≥ 1:40)</b></p> <p>H1N1 : 92,4 (de 89,3 à 94,9) vs 88,8 (de 85,3 à 91,8)</p> <p>H3N2 : 99,7 (de 98,6 à 100) vs 98,7 (de 97,0 à 99,6)</p> <p>B : 90,6 (de 87,2 à 93,3) vs 85,5 (de 81,5 à 88,8)</p> <p><b>RTMG</b></p> <p>H1N1 : 16,2 (de 13,7 à 19,2) vs 13,8 (de 11,6 à 16,4)</p> <p>H3N2 : 28,2 (de 23,7 à 33,5) vs 20,7 (de 17,5 à 24,4)</p> <p>B : 12,1 (de 10,5 à 13,8) vs 10,8 (de 9,6 à 12,3)</p>	<p>Classement : I</p> <p>Qualité : Bonne</p>

<p>Coleman BL, McGeer AJ, Halperin SA <i>et al.</i> (2012). A randomized control trial comparing immunogenicity, safety, and preference for self- versus nurse-administered intradermal influenza vaccine. <i>Vaccine</i>, 30: 6287-6293.</p>	<p>Intanza VTI, ID 9 µg/ souche/ 0,1 mL</p> <p>Saison : 2010- 2011</p>	<p>ECR, ouvert, multi-centrique</p>	<p>Âge : de 18 à 59 Sexe : les deux 29,80 % hommes En santé</p> <p>Pays : Canada Milieux : hôpitaux de soins de courte durée et communautaires</p> <p>Taille de l'échantillon : Administration par une infirmière : 113 Auto-administration : 115</p>	<p>Suivi : 21 jours (tous les participants)</p> <p><b>Séroconversion</b> (CHMP) H1N1 : 61,4 (de 55,0 à 67,6) H3N2 : 65,6 (de 59,5 à 71,8) B : 39,9 (de 33,6 à 46,3)</p> <p><b>Séroprotection</b> (≥ 1:40) H1N1 : 97,4 (de 95,3 à 99,4) H3N2 : 97,8 (de 95,9 à 99,7) B : 100</p> <p><b>RTMG</b> H1N1 : 6,6 (de 5,8 à 7,5) H3N2 : 10,2 (de 8,8 à 11,9) B : 4,1 (de 3,7 à 4,7)</p>	<p>Classement : I</p> <p>Qualité : Bonne</p>
---	--	-------------------------------------	---	---	--

#### Vaccin antigrippal vivant atténué (VVAI)

<p>Atmar RL, Keitel WA, Cate TR <i>et al.</i> (2007). A dose-response evaluation of inactivated influenza vaccine given intranasally and intramuscularly to healthy young adults. <i>Vaccine</i> 25: 5367-5373.</p>	<p>Fluzone VTI, IM 15 µg/ souche/ 0,5 mL</p> <p>FluMist VVAI, IN</p> <p>Placebo : solution saline</p> <p>Année : 2001- 2002</p>	<p>ECR, en double insu, randomisé</p>	<p>Âge : de 18 à 45 (moyenne de 29) Sexe : les deux (44 % hommes) En santé</p> <p>Pays : États-Unis Milieu : centre de santé</p> <p>Taille de l'échantillon : VVAI : 21 VTI : 21 Placebo : 42</p>	<p>Suivi : 28 jours</p> <p>VTI vs VVAI</p> <p><b>Séroconversion</b> (augmentation par un facteur de 4) H1N1 : 52 vs 48 % H3N2 : 57 vs 29 % B : 62 vs 14 %</p> <p><b>TMG</b> H1N1 : 5,2 (de 2,5 à 11) vs 3,1 (de 1,6 à 5,9) H3N2 : 3,9 (de 2,1 à 7,2) vs 2,1 (de 1,4 à 3,1) B : 3,2 (de 1,9 à 5,3) vs 1,3 (de 0,9 à 1,7)</p>	<p>Classement : I</p> <p>Qualité : Bonne</p>
---	---	---------------------------------------	---	---	--

Block, S.L., Yorgev, R., Hayden, F.G. <i>et al.</i> (2008).  Shedding and immunogenicity of live attenuated influenza vaccine virus in subjects 5-49 years of age. <i>Vaccine</i> , 26: 4940-4946.	FluMist 10 <sup>7</sup> DICT /0,5 mL  Année : 2004-2005	Cohorte, ouverte, sur groupe unique, multi-centrique, phase IV	Âge : de 18 à 49 (moyenne de 30)  Sexe : les deux (37,4 % hommes)  Volontaires en santé  Pays : États-Unis  Milieu : centre de santé  Taille de l'échantillon : 115	Suivi : 28 jours  <b>Séroconversion</b> (augmentation d'un facteur de 4)  H1N1 : 26,1 (de 18,3 à 35,1) H3N2 : 25,2 (de 17,6 à 34,2) B : 12,2 (de 6,8 à 19,6)  <b>RTMG</b>  H1N1 : 2,0 (de 1,7 à 2,3) H3N2 : 2,2 (de 1,9 à 2,4) B : 1,4 (de 1,2 à 1,5)	Classement : II-2  Qualité : Bonne
Ohmit SE, Victor JC, Rotthoff JR <i>et al.</i> (2006). Prevention of antigenically drifted influenza by inactivated and live attenuated vaccines. <i>NEJM</i> , 355(24): 2513-2522.	Fluzone VTI, IM 15 µg/ souche/ 0,5 mL  FluMist VVAI, IN 0,5 mL  Saison : 2004-2005	ECR En double insu, multi-centrique	Âge : de 18 à 46 (moyenne de 27)  Sexe : les deux (38 % hommes)  En santé  Pays : États-Unis  Milieux : universitaire et communautaire  Taille de l'échantillon : VTI : 519 VVAI : 522	Suivi : 30 jours  VTI vs VVAI  <b>Séroconversion</b> (augmentation par un facteur de 4 des titres d'anticorps IH)  H1N1 : 70,3 vs 8,5 % H3N2 : 66,7 vs 22,2 Souche B : 85,2 vs 13,5	Classement : I  Qualité : Bonne
Ohmit SE, Victor JC, Teich ER <i>et al.</i> (2008). Prevention of symptomatic seasonal influenza in 2005-2006 by inactivated and live attenuated vaccines. <i>Journal of Infectious</i>	Fluzone VTI, IM 15 µg/ souche/ 0,5 mL  FluMist VVAI, IN 0,5 mL	ECR En double insu, multi-centrique	Âge : de 18 à 48 (moyenne de 25)  Sexe : les deux (40 % hommes)  En santé  Pays : États-Unis  Milieux : universitaire et communautaire	Suivi : 30 jours Fluzone vs FluMist  <b>Séroconversion</b> (augmentation par un facteur de 4 des titres d'anticorps IH)  H1N1 : 51,6 vs 9,7 H3N2 : 76,5 vs 20,4 Souche B : 57,2 vs 20,0	Classement : I  Qualité : Bonne

<i>Diseases</i> , 198(1):312-317.	Année : 2005- 2006  Placebo : solution saline		Taille de l'échantillon : VTI : 445  VVAI : 431		
Ohmit SE, Petrie JG, Cross RT <i>et al.</i> (2011). Influenza hemagglutination n-inhibition antibody titer as a correlate of vaccine-induced protection. <i>J Infect Dis</i> , 204: 1879-1885.	Fluzone VTI, IM 15 µg/ souche/ 0,5 mL  FluMist  VVAI, IN  Année : 2007- 2008  Placebo : solution saline	ECR  En double insu, multi- centrique	Âge : de 18 à 49  Sexe : les deux  En santé  Pays : États-Unis   Taille de l'échantillon : VTI : 259  VVAI : 289	Suivi : 30 jours  Fluzone vs FluMist  <b>Séroconversion</b> (augmentation d'un facteur de 4)  H3N2 : 76,4 vs 21,1 %  <b>Séroprotection</b>  H3N2 ≥ 1:32 100 vs 84,8 H3N2 ≥ 1:64 97,3 vs 70,6  <b>RTMG</b>  H3N2 : 7,6 vs 4,9	Classe- ment : I   Qualité : Bonne
Ramakrishnan A., Althoff K.N., Lopez J.A. <i>et al.</i> (2012).  Differential serum cytokine responses to inactivated and live attenuated seasonal influenza vaccines. <i>Cytokine</i> , 60: 661-666.	Fluzone VTI, IM 15 µg/ souche/ 0,5 mL   FluMist  VVAI, IN   Années : 2006- 2007, 2007- 2008	Cohorte, échantil- lon de commo- dité	Âge : de 18 à 49 (moyenne de 29 à 30)  Sexe : les deux (40 % femmes)  Employés en santé, aucun immunodéprimé   Pays : États-Unis Milieu : hospitalier   Taille de l'échantillon : 2006-2007 VTI : 25 VVAI : 17  2007-2008	Suivi : 28 jours   Fluzone vs FluMist  <u>2006-2007</u>  <b>Séroconversion</b> (augmentation d'un facteur de 4)  H1N1 : 36 vs 0 % H3N2 : 68 vs 18 % B : 56 vs 12 %  <u>2007-2008</u>  <b>Séroconversion</b> (augmentation d'un facteur de 4)  H1N1 : 45 vs 0 % H3N2 : 52 vs 29 % B : 23 vs 5 %	Classe- ment : II-2   Qualité : Bonne

			VTI : 31 VVAI : 21	Aucune augmentation des concentrations sériques de cytokines (IL-8 et TNF- $\alpha$ ) après l'administration du VVAI	
Davidson LE, Fiorino AM, Snyderman DR, Hiberd PL (2011). Lactobacillus GG as an immune adjuvant for live-attenuated influenza vaccine in healthy adults: a randomized double-blind placebo-controlled trial. <i>Eur J Clin Nutr</i> 65: 501-507.	FluMist VVAI, IN 0,2 mL  Année : 2007-2008  Thérapie concomitante Probiotiques par voie orale (lactobacillus GG) ou placebo de gélatine	ECR En double insu	Âge : de 18 à 48 (moyenne de 33) Sexe : les deux 38 % hommes Pays : États-Unis Milieu : communautaire En santé  Taille de l'échantillon : Vaccin et placebo : 20 Vaccin et probiotiques : 19	Suivi : 14, 28 ou 56 jours (choix de l'auteur)  Vaccin vs vaccin et probiotiques <b>Séroconversion (CHMP)</b> H1N1 : 8 (de 0 à 38) vs 27 (de 6 à 61), n.s. H3N2 : 63 (de 24 à 91) vs 33 (de 10 à 65), n.s. B : 42 (de 15 à 72) vs 40 (de 16 à 68), n.s. <b>Séroprotection (<math>\geq 1:40</math>)</b> H1N1 : 42 (de 20 à 67) vs 50 (de 27 à 73), n.s. H3N2 : 84 (de 60 à 97) vs 55 (de 32 à 77), n.s. B : 53 (de 29 à 76) vs 45 (de 23 à 68), n.s. <b>RTMG</b> H1N1 : 1,2 vs 1,1, n.s. H3N2 : 1,6 vs 1,8, n.s. B : 1,2 vs 1,3, n.s.	Classement : I  Qualité : Passable (suivi pas clair)
Ramakrishnan A., Althoff K.N., Lopez J.A. et al. (2012). Differential serum cytokine responses to inactivated and live attenuated seasonal influenza vaccines. <i>Cytokine</i> , 60: 661-666.	Fluzone VTI, IM 15 $\mu$ g/souche/ 0,5 mL  FluMist VVAI, IN  Années : 2006-2007,	Cohorte, échantillon de commodité	Âge : de 18 à 49 (moyenne de 29 à 30) Sexe : les deux (40 % femmes) Employés en santé, aucun immunodéprimé  Pays : États-Unis Milieu : hospitalier	Suivi : 28 jours  Fluzone vs FluMist <u>2006-2007</u> <b>Séroconversion</b> (augmentation d'un facteur de 4) H1N1 : 36 vs 0 % H3N2 : 68 vs 18 % B : 56 vs 12 %	Classement : II-2  Qualité : Bonne

	2007-2008		Taille de l'échantillon : 2006-2007 VTI : 25 VVAI : 17 2007-2008 VTI : 31 VVAI : 21	2007-2008 <b>Séroconversion</b> (augmentation d'un facteur de 4) H1N1 : 45 vs 0 % H3N2 : 52 vs 29 % B : 23 vs 5 %  Aucune augmentation des concentrations sériques de cytokines (IL-8 et TNF- $\alpha$ ) après l'administration du VVAI	
Couch RB, Atmar RL, Keitel WA <i>et al.</i> (2012). Randomized comparative study of the serum anti-hemagglutinin and anti-neuraminidase antibody responses to six licensed trivalent influenza vaccines. <i>Vaccine</i> 31: 190-195.	Afluria, Fluarix, Flulaval, Fluvirin, Fluzone VTI, IM 15 $\mu$ g/souche/ 0,5 mL  FluMist VVAI, IN  Année : 2008-2009	ECR, VTI particulier administré à l'insu des sujets, mais pas dans le cas du VTI vs VVAI; administré à l'insu du personnel clinique et de labo, le vaccinateur excepté	Âge : de 18 à 40 Sexe : les deux 50 % hommes En santé  Pays : États-Unis Milieu : centre de santé  Taille de l'échantillon : 30 par groupe vacciné	Suivi : 28 jours Afluria vs Fluarix vs Flulaval vs Fluvirin vs Fluzone vs FluMist <b>Séroconversion</b> (augmentation par un facteur de 4 des titres IH) H1N1 : 47 vs 63 vs 43 vs 57 vs 47 vs 7 H3N2 : 57 vs 60 vs 67 vs 73 vs 50 vs 3 B : 37 vs 30 vs 20 vs 37 vs 33 vs 3 <b>RTMG (titres IH)</b> H1N1 : 2,2 vs 2,6 vs 2,2 vs 2,6 vs 2,0 vs 0,4 H3N2 : 2,6 vs 2,6 vs 2,7 vs 3,2 vs 2,4 vs 0,4 B : 1,9 vs 1,6 vs 1,8 vs 1,8 vs 1,8 vs 0,4 <b>Augmentation de la moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants dans le sérum</b> H1N1 : 4,0 vs 4,6 vs 3,9 vs 3,6 vs 5,1 vs 0,9 H3N2 : 3,5 vs 3,1 vs 4,0 vs 3,6 vs 4,3 vs 0,3 B : 2,7 vs 2,7 vs 2,8 vs 3,0 vs	Classement : I  Qualité : Bonne

				3,0 vs 0,4 <b>Facteur d'augmentation de la moyenne des titres d'anticorps inhibiteurs de la neuraminidase</b>  N1 : 1,26 vs 0,66 vs 0,61 vs 1,02 vs 1,02 vs 0,47 N2 : 1,14 vs 2,04 vs 1,71 vs 1,25 vs 1,65 vs 0,17	
Barria M.I., Garrido J.L., Stein C. <i>et al.</i> (2013). Localized Mucosal Response to Intranasal Live Attenuated Influenza Vaccine in Adults. <i>Journal of Infectious Diseases</i> , 207:115-124.	FluMist 2 mL, IN  Année : 2010-2011	Cohorte	Âge : de 18 à 49 (moyenne de 30)  Sexe : les deux (65 % hommes)  Employés en santé  Pays : États-Unis Milieu : hospitalier  Taille de l'échantillon : Vaccinés : 79	H1N1 seulement  Augmentation par un facteur de 4 des anticorps sériques IH  Jour 1 par rapport au jour 3 : 9 %  Augmentation par un facteur de 2 des titres d'anticorps IgA dans le liquide de lavage nasal (ELISA)  Jour 3 par rapport au jour 30 : 33 %	Classement : II-2  Qualité : Bonne

#### Administration concomitante

Weston W.M., Chandrashekar V., Friedland L.R. <i>et al.</i> (2009). Safety and immunogenicity of a tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine when co-administered with influenza vaccine in	Fluvirix VTI, IM 15 µg/souche/ 0,5 mL  Boostrix dcaT; 0,5 mL  Adminis- trés en conco- mitance ou en série (30 jours)	ECR, sans insu	Âge : de 19 à 64 (moyenne de 46)  Sexe : les deux (42 % hommes)  Volontaires en santé Pays : États-Unis  Milieu : centre de santé  Taille de l'échantillon : En concomitance : 748	Suivi : 30 jours  Vaccination en concomitance vs en série  <b>Séroconversion (CHMP)</b> H1N1 : 58,5 (de 55 à 62) vs 56,1 (de 52 à 60) H3N2 : 79,1 (de 76 à 82) vs 73,5 (de 70 à 77) B : 65,4 (de 62 à 69) vs 63,2 (de 59 à 67)  <b>Séroprotection (≥ 1:40)</b> H1N1 : 94,1 (de 92 à 96) vs 95,3 (de 93 à 97) H3N2 : 97,6 (de 96 à 99) vs	Classement : I  Qualité : Bonne
--	---	----------------------	---	---	---------------------------------------

adults. <i>Human Vaccines</i> , 5:858-866.	après le VTI)  Année : 2006-2007		En série : 749	98,2 (de 97 à 99) B : 96,3 (de 95 à 98) vs 96,9 (de 95 à 98) <b>RTMG</b> H1N1 : 7,3 vs 6,6 H3N2 : 13,6 vs 11,6 B : 7,1 vs 6,0	
Kerzner B, Murray AV, Cheng E <i>et al.</i> (2007). Safety and immunogenicity profile of the concomitant administration of Zostavax and inactivated influenza vaccine in adults aged 50 and older. <i>Journal of the American Geriatrics Society</i> , 55:1499-1507.	Fluzone ou Vaxigrip VTI, IM  15 µg/souche/0,5 mL  Zostavax ou placebo dans bras opposé (ou délai de 4 semaines)  Année : 2005-2006	ECR, en insu, contrôlé par placebo	Âge : 50 et plus (de 50 à 59, résumé)  Sexe : les deux (de 43 à 44 % hommes)  En santé (aucune immunodépression)  Pays : États-Unis, Allemagne, Royaume-Uni, Italie, Pays-Bas  Milieu : non précisé  Taille de l'échantillon : (de 50 à 59 ans)  En concomitance : 129 En série : 130	Suivi : 28 jours  Vaccination en concomitance vs en série <b>FATMG</b> Grippe H1N1 : 7,3 (de 5,5 à 9,8) vs 6,8 (de 5,1 à 9,0) H3N2 : 12,2 (de 9,3 à 16) vs 10,0 (de 7,9 à 13,0) B : 9,0 (de 6,8 à 11,9) vs 8,6 (de 6,9 à 10,8)  Zostavax : 2,4 (de 2,0 à 2,8) vs 2,4 (de 2,0 à 2,8)	Classement : I  Qualité : Bonne

CHMP : comité européen des médicaments à usage humain

ECR : essai comparatif randomisé

EV : efficacité vaccinale

FATMG : facteur d'augmentation des TMG

ID : intradermique

IM : intramusculaire

IN : intranasale

MG : médecin généraliste

TMG : titres moyens géométriques

MRA : maladie respiratoire aiguë

n.s.a. : non spécifié ailleurs

RC : rapport de cotes

RCP : réaction en chaîne de la polymérase

RTMG : ratio des titres moyens géométriques

RR : risque relatif

SG : syndrome grippal

TA : taux d'attaque

vs : versus

VTI : vaccin antigrippal trivalent inactivé

VVAI : vaccin antigrippal vivant atténué

## ANNEXE C : TABLEAU DE DONNÉES SUR L'INNOCUITÉ ET L'IMMUNOGÉNÉCITÉ DES VACCINS

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats sur l'innocuité (IC de 95 %)	Qualité des données
<b>Vaccins antigrippaux trivalents inactivés (VTI)</b>					
Frey S, Poland G, Percell S et Podda A (2003). Comparison of the safety, tolerability, and immunogenicity of a MF59-adjuvanted influenza vaccine and a non-adjuvanted influenza vaccine in non-elderly adults. <i>Vaccine</i> 21:4234-4237.	Fluzone VTI, IM 15 µg/souche/ 0,5 mL  Années : 1995-1996, 1996-1997  Comparateur : Fluad (avec adjuvant; non résumé)	ECR, randomisé, à l'insu de l'observateur	Âge : de 18 à 65 Sexe : les deux Pays : États-Unis En santé  Taille de l'échantillon : Saison 1 : 151 Saison 2 : 96 (même vaccin/placebo administré dans la 2 <sup>e</sup> saison que dans la première)	<b>Réactogénicité</b> 7 jours, suivi actif (journal) Saison 1 vs saison 2 Douleur au bras 64 vs 69 Rougeur au bras 22 vs 29 Induration 17 vs 26 Chaleur, point d'injection 18 vs 21 Douleurs musculaires 6 vs 6 Arthralgie 0 vs 0 Mal de tête 21 vs 16 Malaise 8 vs 1 Fièvre 0 vs 1 Frissons 1 vs 1 <b>Effet indésirable grave</b> 6 mois, suivi – aucun déclaré	Classement : I  Qualité : Bonne
Duque, Moreno, Hurtado <i>et al.</i> (2001). Effectiveness of an anti-flu vaccine in a Colombian labor population. <i>Pan American Journal of Public Health</i> .	Agrippal (Agriflu) VTI, IM 0,5 mL  Année : 1997-1998  Placebo : vitamine C	ECR En double insu	Âge : de 18 à 60 Sexe : les deux (24 % hommes) En santé  Pays : Colombie Milieux : lieux de travail  Taille de l'échantillon : Vaccin : 247	3 jours, suivi actif <b>Réactogénicité</b> Vaccin vs placebo Douleur au bras 51,8 vs 54,1 %, n.s. Rougeur au bras 3,2 vs 0,4, $p = 0,02$ Enflure 3,6 vs 0,8, $p = 0,03$ Mal de tête 13 vs 11,8, n.s. Malaise 20,2 vs 20,7, n.s. Fièvre 3,2 vs 1,6 %, n.s.	Classement : I  Qualité : Bonne

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats sur l'innocuité (IC de 95 %)	Qualité des données
			Placebo : 246	<b>Effets indésirables graves</b> Aucun déclaré	
Samad AH, Usul M, Zakaria D <i>et al.</i> (2006). Workplace vaccination against influenza in Malaysia: Does the employer benefit? <i>Journal of Occupational Health</i> , 48: 1-10.	Vaxigrip VTI, IM 15 µg/ souche/ 0,5 mL  Année : 2000-2001	Cohorte, prospective	Âge : de 18 à 64 (moyenne de 32 à 33)  Sexe : les deux (80 % hommes)  Employés en santé, maladies chroniques exclues  Pays : Malaisie  Milieu : entreprise  Taille de l'échantillon : 1022  504 vaccinés 518 non vaccinés	<b>Réactogénicité</b> 7 jours, suivi actif Douleur au bras 5,8 % Rougeur 1,8 % Enflure 1,4 % Mal de gorge 7,5 % Fièvre 8,9 % Fatigue 7,3 % Malaise 5,2 % Frissons 1,8 % Toux 5,4 % Écoulement nasal 8,7 % Démangeaison 1,6 % Myalgie 3,8 % Mal de tête 4,6 %  <b>Effets indésirables graves</b> Aucun déclaré	Classement : II-2  Qualité : Bonne
Belshe RB, Newman FK et Cannon J (2004). Serum antibody responses after intradermal vaccination against influenza. <i>New England Journal of Medicine</i> ,	Fluzone VTI, IM 15 µg/ souche/ 0,5 mL Comparateur Non homologué VTI, ID 0,6 µg/	ECR, ouvert	Âge : de 18 à 60 (moyenne de 39)  Sexe : les deux (37 % hommes)  En santé  Pays : États-Unis  Milieux : centres de santé  Taille de l'échantillon : Fluzone : 69	<b>Réactogénicité</b> 7 jours, suivi actif  IM vs ID Douleur au bras 67 vs 45 %, n.s. Rougeur au bras 6 vs 88 $p < 0,01$ Enflure 9 vs 52 $p < 0,01$ Protubérance 6 vs 75 $p < 0,01$  <b>Effets indésirables graves</b>	Classement : I  Qualité : Bonne

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats sur l'innocuité (IC de 95 %)	Qualité des données
351:2286-2294.	souche (non résumé) Année : 2001-2002		Comparateur : 61 Total : 130	Aucun déclaré	
Engler RJM, Nelson MR, Klotz MM <i>et al.</i> (2008). Half- vs full-dose trivalent inactivated influenza vaccine (2004-2005): Age, dose, and sex effects on immune responses. <i>Arch Intern Med.</i> 168(22): 2405-14.	Fluzone VTI, IM 15 µg/souche/0,5 mL  Année : 2004-2005  Comparateur : dose complète vs demi-dose (seule la dose complète a été examinée)	ECR En simple insu	Âge : de 18 à 64 Sexe : les deux (56 % hommes) En santé  Pays : Royaume-Uni Milieux : centres de santé  Taille de l'échantillon : 628	<b>Réactogénicité</b> 21 jours, suivi actif (journal)  Douleur au bras 5,9 % Rougeur au bras 13,4 Protubérance 2,7 Engourdissement/brûlement 9,7 Douleurs musculaires 4,5 Douleur articulaire 4,5 Mal de tête 5,9 Fatigue 6,8 Syndrome grippal 3,5  <b>Effets indésirables graves</b> 5 mois, suivi 3 hospitalisations, considérées comme n'étant pas associées au vaccin	Classement : I  Qualité : Bonne
Frencik RW, Belshe R, Brady RC <i>et al.</i> (2011). Comparison of the immunogenicity and safety of a split-virion, inactivated, trivalent influenza vaccine (Fluzone)	Fluzone VTI, IM 15 µg/souche/0,5 mL  Intanza VTI, ID 9 µg/souche/0,1 mL	ECR, en insu partiel	Âge : de 18 à 49 Sexe : les deux (de 32 à 34 % hommes) Volontaires en santé (immunodéprimés non admissibles) Milieu : centre de santé	<b>Réactogénicité</b> 7 jours, suivi actif  IM vs ID Rougeur 3 % vs 74 % Enflure au point d'injection 1,3 % vs 27 % Maux de tête 25 % vs 31 %	Classement : I  Qualité : Bonne

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats sur l'innocuité (IC de 95 %)	Qualité des données
administered by intradermal and intramuscular route in healthy adults. <i>Vaccine</i> , 29 5666-5674.	Année : 2004-2005		Pays : États-Unis  Taille de l'échantillon : IM : 202 ID : 201	<b>Effets indésirables graves</b>  6 mois, suivi  Une déclaration par groupe : 1 cas d'encéphalo-myélite aiguë disséminée un mois après la vaccination par voie ID est considéré comme possiblement attribuable au vaccin	
Treanor JJ, Campbell JD, Brady RC <i>et al.</i> (2005). Rapid licensure of a new, inactivated influenza vaccine in the United States. <i>Human Vaccines</i> , 1:239-244.	Fluarix VTI, IM 15 µg/ souche/ 0,5 mL  Placebo : solution saline  Année : 2004-2005	ECR, en double insu	Âge : de 18 à 64 (moyenne de 39) Sexe : les deux Volontaires en santé  Pays : États-Unis Milieu : non indiqué  Taille de l'échantillon : Vaccinés : 535 (de 18 à 49) 210 (de 50 à 64) Placebo : 190	<b>Réactogénicité</b> 3 jours, suivi actif Vaccin vs placebo Douleur au bras 55 (de 51 à 58) vs 12 (de 8 à 17) ( $p < 0,001$ ) Rougeur 17 (de 15 à 20) vs 10 (de 7 à 16) ( $p = 0,016$ ) Enflure 9 (de 7 à 12) vs 6 (de 3 à 10) Myalgie 23 (de 20 à 26) vs 12 (de 8 à 17) ( $p = 0,001$ ) Arthralgie 6 (de 5 à 8) vs 12 (de 8 à 17) Mal de tête 19 (de 17 à 22) vs 21 (de 16 à 28) Fièvre 1,7 (de 1 à 3) vs 1,6 (de 0 à 4) Frissons 3 (de 2 à 5) vs 3 (de 1 à 6) <b>Effets indésirables graves</b> 21 jours, suivi passif  Un cas déclaré (maladie cardiovasculaire), 17 jours après la vaccination, n'est pas considéré comme attribuable au vaccin	Classement : I  Qualité : Bonne
At'kov, O.Y., Azarov, A.V., Zhukov, D.A. <i>et</i>	Vaxigrip VTI, IM	Cohorte, pros-	Âge : de 18 à 64 (moyenne de 39)	<b>Réactogénicité</b> 7 jours, suivi actif	Classement : II-

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats sur l'innocuité (IC de 95 %)	Qualité des données
<p>al. (2011). Influenza vaccination in healthy working adults in Russia: observational study of effectiveness and return on investment for the employer. <i>Applied health economics and health policy</i>, 9: 89-99.</p>	<p>15 µg/ souche/ 0,5 mL</p> <p>Année : 2005-2006</p>	pective	<p>Sexe : les deux (55 % hommes)</p> <p>Employés en santé</p> <p>Pays : Russie</p> <p>Milieu : société de transport</p> <p>Taille de l'échantillon : Vaccinés : 701</p> <p>Non vaccinés : 630</p>	<p>Douleur au bras 6,6 %</p> <p>Rougeur au bras 3,6 %</p> <p>Mal de tête 3,3 %</p> <p>Malaise 4,3 %</p> <p>Fatigue 2,9 %</p> <p>Écoulement nasal 3,0 %</p> <p>Tout symptôme 18 %</p> <p>Consultation d'un professionnel de la santé 17,5 %</p> <p><b>Effets indésirables graves</b></p> <p>Aucun déclaré</p>	<p>2</p> <p>Qualité : Bonne</p>
<p>Beran J, Wertzova V, Honegr K <i>et al.</i> (2009). Challenge of conducting a placebo-controlled randomized efficacy study for influenza vaccine in a season with low attack rate and a mismatched vaccine B strain: a concrete example. <i>BMC Infectious Diseases</i>, 9:1-11.</p>	<p>Fluarix VTI, IM</p> <p>15 µg/ souche/ 0,5 mL</p> <p>Placebo : solution saline</p> <p>Année : 2005-2006</p>	ECR, en double insu	<p>Âge : de 18 à 64 (moyenne de 39)</p> <p>Sexe : les deux</p> <p>Volontaires en santé</p> <p>Pays : République tchèque</p> <p>Milieu : non indiqué</p> <p>Taille de l'échantillon : Vaccin : 632</p>	<p><b>Réactogénicité</b></p> <p>21 jours, suivi actif</p> <p>Vaccin vs placebo</p> <p>Rougeur au bras 1,7 %</p> <p>Enflure 2,3 %</p> <p>Fatigue 23,4 % vs 15,9 %</p> <p>Effets indésirables : 2,3 % cas déclarés dans les deux groupes</p> <p>Aucun n'est attribuable au vaccin</p>	<p>Classement : I</p> <p>Qualité : Bonne</p>
<p>Durando P, Fenoglio D, Boschini A <i>et al.</i> (2008). Safety and immunogenicity</p>	<p>Agrippal VTI, IM</p> <p>15 µg/ souche/ 0,5 mL</p>	ECR Sans insu	<p>Âge : de 18 à 65 (moyenne de 32)</p> <p>Sexe : les deux (89 % hommes)</p> <p>En santé</p>	<p>4 jours, suivi actif (journal)</p> <p><b>Réactogénicité</b></p> <p>Douleur au bras 23,7 %</p> <p>Rougeur au bras 2,5</p>	<p>Classement : I</p> <p>Qualité : Bonne</p>

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats sur l'innocuité (IC de 95 %)	Qualité des données
of two influenza virus subunit vaccines, with or without MF59 adjuvant, administered to human immunodeficiency virus Type 1-seropositive and -seronegative adults. <i>Clinical and Vaccine Immunology</i> , 15(2): 253-259.	Compara- raison  Fluad, avec adjuvant (non résumé)  Année : 2005- 2006		(séronégatif pour le VIH-1)  Pays : Italie  Milieu : centre de santé  Taille de l'échantillon : VTI : 80	Induration 6,2 Douleurs musculaires 6,2 Arthralgie 7,5 Mal de tête 10,0 Malaise 16,2 Faiblesse 6,2 Transpiration 5,0 Tremblements 8,7 Fièvre 5,0  <b>Effets indésirables graves</b> Aucun déclaré	
Leroux-Roels I, Vets E, Freese R <i>et al.</i> (2008). Seasonal influenza vaccine delivered by intradermal microinjection: A randomized controlled safety and immunogenicity trial in adults. <i>Vaccine</i> , 26:6614-6619.	Vaxigrip VTI, IM  15 µg/ souche/ 0,5 mL  Intanza VTI, ID  9 µg/ souche/ 0,1 mL  Année : 2005- 2006	ECR, ouvert, multi- centrique	Âge : de 18 à 58 (moyenne de 40) Sexe : les deux (de 36 à 37 % hommes) Volontaires en santé (immunodéprimés non admissibles)  Pays : Allemagne, Belgique, Suisse  Milieu : non précisé  Taille de l'échantillon : IM : 390 ID : 588	<b>Réactogénicité</b> 7 jours, suivi actif (journal)  IM vs ID Ecchymose 2,3 (de 1,1 à 4,3) vs 1,5 (de 0,7 à 2,9) Fièvre 0,8 (de 0,2 à 2,2) vs 1,5 (de 0,7 à 2,9) Malaise 14,4 (de 11 à 18,2) vs 11,6 (de 9,1 à 14,4) Tremblements 7,4 (de 5,0 à 10,5) vs 6,0 (de 4,2 à 8,2)  <b>Effets indésirables graves</b> 7 cas déclarés, 6 jugés comme n'étant pas associés à la vaccination  Un cas d'abcès péri-amygdalien suivant la vaccination par voie ID, jugé comme étant possiblement attribuable au vaccin	Classe- ment : I  Qua-lité : Bonne

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats sur l'innocuité (IC de 95 %)	Qualité des données
<p>Jackson LA, Gaglani MJ, Keyserling HL <i>et al.</i> (2010). Safety, efficacy, and immunogenicity of an inactivated influenza vaccine in healthy adults: a randomized, placebo-controlled trial over two influenza seasons. <i>BMC Infectious Diseases</i> 10(71).</p>	<p>FluLaval VTI, IM 15 µg/souche/ 0,5 mL</p> <p>Placebo : solution saline</p> <p>Année : 2005-2007</p> <p>Non-correspondance à la souche – lignée B</p>	<p>ECR</p> <p>Randomisé, en double insu (pas à l'insu de l'infirmière administrant le vaccin)</p>	<p>Âge : de 18 à 49</p> <p>Moyenne de 32,7</p> <p>En santé</p> <p>Milieu : centre de santé</p> <p>Sexe : les deux (40 % hommes)</p> <p>Pays : États-Unis</p> <p>Taille de l'échantillon : Vaccin : 3714 Placebo : 3798</p>	<p><b>Réactogénicité</b>, deux saisons combinées</p> <p>3 jours, suivi actif</p> <p>VTI vs placebo</p> <p>Douleur au bras 51 vs 14 (<math>p &lt; 0,0001</math>)</p> <p>Rougeur au bras 13 vs 6 (<math>p &lt; 0,0001</math>)</p> <p>Enflure 11 vs 3 (<math>p &lt; 0,0001</math>)</p> <p>Douleurs musculaires 18 vs 10 (<math>p &lt; 0,0001</math>)</p> <p>Mal de tête 18 vs 19, n.s.</p> <p>Fatigue 20 vs 18 (<math>p = 0,005</math>)</p> <p>Fièvre 3 vs 1 (<math>p = 0,005</math>)</p> <p>Frissons 4 vs 4, n.s.</p> <p>Toux 8 vs 7, n.s.</p> <p>Difficultés respiratoires 3 vs 3, n.s.</p> <p><b>Effets indésirables graves</b></p> <p>4,5 mois, suivi passif</p> <p>Vaccin 1 %; placebo 1 %, n.a.s.</p>	<p>Classement : I</p> <p>Qualité : Bonne</p>
<p>Belshe R.B., Newman F.K., Wilkins K. <i>et al.</i> (2007). Comparative immunogenicity of trivalent influenza vaccine administered by intradermal or intramuscular route in healthy adults. <i>Vaccine</i>,</p>	<p>Fluzone VTI, IM 15 µg/souche/ 0,5 mL</p> <p>Saison : 2006-2007</p>	<p>ECR, ouvert</p>	<p>Âge : de 18 à 50 (moyenne de 28 à 32)</p> <p>Sexe : les deux (19 % hommes)</p> <p>En santé (immuno-déprimés ou femmes enceintes non admissibles)</p> <p>Pays : États-Unis</p>	<p>7 jours, suivi actif</p> <p><b>Réactogénicité</b></p> <p>Douleur au bras 49 %</p> <p>Rougeur 26 %</p> <p>Enflure 22 %</p> <p>Douleurs musculaires 32 %</p> <p>Mal de tête 48 %</p> <p>Malaise 26 %</p> <p>Fièvre 3 %</p>	<p>Classement : I</p> <p>Qualité : Bonne</p>

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats sur l'innocuité (IC de 95 %)	Qualité des données
25:6755-6763.			Milieus : centres de santé  Taille de l'échantillon : VTI : 31	<b>Effets indésirables graves</b> Aucun déclaré	
Van Damme P., Oosterhuis-Kafeja F., Van der Wielen M. <i>et al.</i> (2009). Safety and efficacy of a novel microneedle device for dose sparing intradermal influenza vaccination in healthy adults. <i>Vaccine</i> , 27:454-459.	α-RIX VTI, IM 15 µg/souche/ 0,5 mL  Comparaison α-RIX, 0,1 et 0,2 mL (non résumé)  Année : 2006- 2007	ECR En simple insu	Âge : de 18 à 40 (moyenne de 27) Sexe : les deux (44 % hommes) Volontaires en santé, sujets à risque élevé sont exclus Pays : Belgique Milieu : universitaire  Taille de l'échantillon : α-RIX : 60	<b>Réactogénicité</b> 7 jours, suivi actif Douleur au bras 70 % Rougeur 25 % Enflure 12 % Protubérance 18 % Ecchymose 1,7 %  <b>Effets indésirables graves</b> Aucun déclaré	Classement : I  Qualité : Bonne
Weston W.M., Chandrashekar V., Friedland L.R. <i>et al.</i> (2009). Safety and immunogenicity of a tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine when co-administered	Fluvirix VTI, IM 15 µg/souche/ 0,5 mL  Boostrix dcaT; 0,5 mL (diph-térie, tétanos, coque-luche)	ECR, sans insu	Âge : de 19 à 64 (moyenne de 46) Sexe : les deux (42 % hommes) Volontaires en santé Pays : États-Unis Milieu : centre de santé  Taille de l'échantillon : En concomitance :	<b>Réactogénicité</b> 60 jours, suivi En concomitance vs en série  21,5 vs 27,4 % réactions non sollicitées déclarées 7 vs 6,1 % considérées comme étant attribuables au vaccin  <b>Effets indésirables graves</b>	Classement : I  Qualité : Bonne

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats sur l'innocuité (IC de 95 %)	Qualité des données
with influenza vaccine in adults. <i>Human Vaccines</i> , 5:858-866.	Administrés en concomitance ou en série (30 jours après le VTI)  Année : 2006-2007		748 En série : 749	2 cas en concomitance, 7 cas en série  Un cas attribuable au vaccin (en série) : douleur thoracique, dyspnée et mal de tête le jour de l'administration du VTI	
Tregnaghi M.W., Stamboulia D., Vanadia P.C. et al. (2012).  Immunogenicity, Safety, and Tolerability of Two Trivalent Subunit Inactivated Influenza Vaccines: A Phase III, Observer-Blind, Randomized, Controlled Multicenter Study. <i>Viral Immunology</i> , 25:216-225.	Agrippal et Fluvirin VTI, IM 15 µg/souche/ 0,5 mL  Année : 2007, hémisphère Sud	ECR, à l'insu de l'observateur, phase III	Âge : de 18 à 64 (moyenne de 38 à 39)  Sexe : les deux (de 36 à 44 % hommes)  En santé Pays : Argentine  Milieu : non indiqué  Taille de l'échantillon : Fluvirin : 232 Agriflu : 460	<b>Réactogénicité</b> 7 jours, suivi actif (journal) Agriflu vs Fluvirin Douleur au bras 25 vs 30 % Rougeur 6 vs 5 Protubérance 8 vs 10 Enflure 6 vs 6 Ecchymose 5 vs 6 Mal de tête 23 vs 18 Fatigue 10 vs 10 Fièvre 2 vs 3 Frissons 5 vs 7 Malaise 12 vs 12 Myalgie 14 vs 16 Arthralgie 7 vs 6 Transpiration 5 vs 5  <b>Effets indésirables graves</b> 6 mois, suivi Agriflu vs Fluvirin : 8 vs 2  Un cas possiblement associé au vaccin (fausse couche)	Classement : I  Qualité : Bonne

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats sur l'innocuité (IC de 95 %)	Qualité des données
				8 semaines suivant l'administration du vaccin Agriflu)	
Baxter R, Patriarca PA, Ensor K <i>et al.</i> (2011). Evaluation of the safety, reactogenicity and immunogenicity of FluBlok (R) trivalent recombinant baculovirus-expressed hemagglutinin influenza vaccine administered intramuscularly to healthy adults 50-64 years of age. <i>Vaccine</i> , 29:2272-2278.	Fluzone; VTI, IM 15 µg/souche/0,5 mL  VTI recombinant non homologué (non résumé)  Saison : 2007-2008	ECR, à l'insu de l'observateur	Âge : de 50 à 64 (moyenne de 56) Sexe : les deux (36 % hommes) En santé (ceux souffrant de maladie aiguë et chronique ne sont pas admissibles) Pays : États-Unis Milieux : centres de santé  Taille de l'échantillon : VTI : 302	<b>Réactogénicité</b> 7 jours, suivi actif Douleur au bras 55 % Rougeur 8 % Enflure 10 % Ecchymose 5 % Douleurs musculaires 13 % Arthralgie 7 % Mal de tête 21 % Fatigue 19 % Frissons 5 %  <b>Effets indésirables graves</b> 6 mois, suivi Un accident vasculaire cérébral et un cancer de la prostate; ni un ni l'autre n'est attribuable au vaccin	Classement : I  Qualité : Bonne
Frey S, Vesikari T, Szymczakiewicz-Multanowska A <i>et al.</i> (2010). Clinical Efficacy of Cell Culture-Derived and Egg-Derived Inactivated Subunit Influenza Vaccines in Healthy Adults. <i>Clinical Infectious Diseases</i>	Agripal (Agriflu) – VTI, IM 15 µg/souche/0,5 mL  Année : 2007-2008  Placebo : solution saline	ECR Randomisé, à l'insu de l'observateur	Âge : de 18 à 49 (moyenne de 33) Sexe : les deux (de 44 à 45 % hommes) En santé Pays : États-Unis, Finlande, Pologne  Vaccin : 3676 Placebo : 3900	<b>Réactogénicité</b> 7 jours, suivi actif (journal) VTI vs placebo Douleur au bras 23 vs 10 Rougeur au bras 13 vs 10 Douleurs musculaires 10 vs 7 Mal de tête 15 vs 15 Malaise 7 vs 6 Fatigue 11 vs 10 <b>Effets indésirables graves</b> 180 jours, suivi Vaccin : un décès; placebo : un	Classement : I  Qualité : Bonne

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats sur l'innocuité (IC de 95 %)	Qualité des données
51(9):997-1004.	dans un tampon phosphate			décès Cas non associés à la vaccination	
Ehrlich HJ, Berezuk G, Fritsch S <i>et al.</i> (2012). Clinical development of a Vero cell culture-derived seasonal influenza vaccine. <i>Vaccine</i> , 30: 4377-4386.	Fluzone VTI, IM 15 µg/souche/0,5 mL  Comparateur : vaccin de culture cellulaire Vero (données non résumées)  Année : 2008-2009	ECR En double insu, multicentrique	Âge : de 50 à 64 (moyenne de 56) Sexe : les deux (40 % hommes) En santé (sont exclus sujets immunodéprimés et à risque élevé)  Pays : États-Unis Milieux : centres de recherche  Taille de l'échantillon : 229	<b>Réactogénicité</b> 7 jours, suivi actif (journal) Douleur au bras 30,1 % (de 24,3 à 36,5) Rougeur au bras 2,6 (de 1,0 à 5,6) Enflure 2,2 (de 0,7 à 5,0) Induration 3,1 (de 1,2 à 6,2) Douleurs musculaires 11,8 (de 7,9 à 16,7) Douleur articulaire 5,7 (de 3,1 à 9,5) Mal de tête 14,4 (de 10,1 à 19,6) Malaise 11,8 (de 7,9 à 16,7) Fatigue 13,5 (de 9,4 à 18,7) Transpiration 2,2 (de 0,7 à 5,0) Fièvre 1,3 (de 0,3 à 3,8) Frissons 3,9 (de 1,8 à 7,3) Toux 0,4 (de 0,0 à 2,4) <b>Effets indésirables graves</b> Un cas déclaré, aucun détail fourni	Classement : I Qualité : Bonne
Coleman BL, McGeer AJ, Halperin SA <i>et al.</i> (2012). A randomized control trial comparing immunogenicity, safety, and preference for	Intanza VTI, ID 9 µg/0,1 mL  Saison : 2010-2011	ECR, ouvert, multicentrique, à l'insu du personnel de laboratoire	Âge : de 18 à 59 Sexe : les deux 29,80 % hommes En santé Pays : Canada Milieux : hôpitaux de soins de courte durée et	<b>Réactogénicité</b> 7 jours, suivi actif (journal) Administration par une infirmière vs auto-administration Douleur au bras 60 vs 62 % Rougeur au bras 94 vs 95 Enflure 65 vs 68	Classement : I Qualité : Bonne

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Résumé des résultats sur l'innocuité (IC de 95 %)	Qualité des données
self- versus nurse-administered intradermal influenza vaccine. Vaccine, 30: 6287-6293.			communautaires  Taille de l'échantillon : Administration par une infirmière : 115 Auto-administration : 113	Induration 70 vs 69 Douleurs musculaires 31 vs 23 Douleur articulaire 12 vs 9 Mal de tête 28 vs 28 Malaise 27 vs 26 Fatigue 31 vs 29 Transpiration 8 vs 5 Fièvre 1 vs 1 Démangeaison au bras 11 (dans l'ensemble) <b>Effets indésirables graves</b> Aucun déclaré	

CHMP : comité européen des médicaments à usage humain

ECR : essai comparatif randomisé

EV : efficacité vaccinale

ID : intradermique

IN : intranasale

IM : intramusculaire

MG : médecin généraliste

TMG : titres moyens géométriques

MRA : maladie respiratoire aiguë

n.s.a. : non spécifié ailleurs

RC : rapport de cotes

RCP : réaction en chaîne de la polymérase

RTMG : ratio des titres moyens géométriques

RR : risque relatif

SG : syndrome grippal

SGB : syndrome de Guillain-Barré

TA : taux d'attaque

vs : versus

VTI : vaccin antigrippal trivalent inactivé

VVAI : vaccin antigrippal vivant atténué

## ANNEXE D : STRATÉGIE ET RÉSULTATS DE RECHERCHE

La recherche documentaire a été menée à l'aide de trois bases de données : Web of Science, Medline et EMBASE. La stratégie de recherche a été conçue avec les mots-clés et limites visant à recueillir tous les articles dans ces bases de données ayant trait aux maladies, aux interventions, aux résultats, à la population et à la période d'intérêt de l'examen systématique (Tableau 1). Cette stratégie a été appliquée aux trois bases de données le 9 novembre 2012 pour recueillir les enregistrements publiés depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2000. La recherche a permis d'extraire 3376, 3792 et 3332 enregistrements dans Web of Science, Medline et EMBASE, respectivement, soit un total de 10 500. La stratégie de recherche a ensuite été réappliquée aux trois bases de données le 5 février 2013 pour recueillir les enregistrements publiés depuis la recherche réalisée le 9 novembre 2012. La deuxième recherche a permis d'extraire 43, 440 et 603 enregistrements dans Web of Science, Medline et EMBASE, respectivement, soit un total de 1086. Deux autres enregistrements ont été ajoutés à partir des listes de référence des articles de l'examen. La recherche des enregistrements pertinents a ainsi pris fin (Figure 1).

Après avoir combiné les enregistrements des deux recherches avec les articles trouvés à partir des listes de référence et après en avoir retiré les doublons, il restait 9401 enregistrements; la pertinence de leurs titres et résumés a aussi été examinée. Certains enregistrements ont été exclus à cette étape de la sélection lorsque leurs titres et résumés indiquaient clairement que la population à l'étude ne comportait pas au moins une certaine proportion de personnes en santé âgées de 19 à 64 ans qui n'étaient pas enceintes. D'autres enregistrements ont été exclus s'il était évident que ceux-ci n'étaient pas associés aux vaccins antigrippaux ou qu'ils étaient uniquement axés sur les vaccins contre la grippe pandémique, les vaccins quadrivalents, virosomaux ou entiers et qu'ils n'examinaient la grippe saisonnière dans aucune analyse. Enfin, certains enregistrements ont été exclus lorsqu'il était évident que leurs résultats ne comprenaient pas les données suivantes : cas de grippe confirmée en laboratoire, syndromes grippaux, consultations en clinique/auprès d'un médecin, hospitalisations, mortalité liée à la grippe, absentéisme, jours de travail/d'école manqués en raison d'une maladie ou des répercussions économiques de la maladie. Au moment d'appliquer ces critères, 9124 enregistrements ont été exclus. Les autres enregistrements ont été récupérés aux fins d'examen en texte intégral, mais 26 n'étaient pas disponibles.

Les 251 articles récupérés aux fins d'examen en texte intégral ont fait l'objet d'une évaluation critique. Seuls les articles considérés comme étant non admissibles par deux examinateurs indépendants ont été exclus. Si après le premier examen un article a été jugé comme non admissible, il a fait l'objet d'un autre examen par un deuxième examinateur. Si les premier et deuxième examinateurs étaient en désaccord quant à l'admissibilité de l'article, ce dernier a été évalué par un troisième examinateur.

Les articles ont été désignés comme non admissibles par les examinateurs si plus de 10 % de leur population à l'étude ne correspondait pas à la fourchette de 19 à 64 ans ou présentait des affections à risque élevé. Les affections à risque élevé comprennent toute maladie ou affection reconnue pour compromettre l'efficacité, la réaction immunitaire ou l'innocuité du vaccin (p. ex. maladies chroniques, grossesse et immunodépressions). Des articles ont aussi été exclus s'ils ne présentaient pas certaines données, soit au moyen d'analyses de sous-groupe ou autre, qui étaient exclusives à l'intervention d'intérêt : vaccins trivalents contre la grippe saisonnière homologués au Canada. Si un article ne présentait aucun résultat d'intérêt, il faisait aussi l'objet d'une exclusion. Des articles étaient exclus s'ils ne comportaient pas de données sur l'efficacité réelle, l'efficacité potentielle, l'innocuité, l'immunogénicité et la réactogénicité des vaccins trivalents contre la grippe saisonnière, la recherche de soins de santé, l'absentéisme, les jours

de travail/d'école manqués en raison d'une maladie ou des répercussions économiques. D'autres articles ont été exclus si les données pertinentes n'étaient présentées que dans des figures ou tableaux ne permettant pas de déterminer des estimations ponctuelles fiables. De plus, des articles de recherche secondaire ont été exclus, de même que des articles analysant des données qui étaient déjà comprises dans l'examen par l'entremise d'un autre article. Enfin, des études ont été exclues si la qualité de l'article était évaluée comme mauvaise, si la quantité d'information pour évaluer l'admissibilité de l'article était insuffisante aux fins de l'examen ou si l'article était de langue étrangère et ne pouvait pas être traduit en anglais et évalué de façon fiable. En fonction de ces critères, 184 articles ont été exclus à la suite de l'examen en texte intégral (Figure 1).

Les données des 67 articles admissibles ont été résumées à l'aide d'un formulaire commun de résumé comportant des sections adaptées en fonction des biais potentiels dans les essais comparatifs randomisés (ECR), les études cas-témoins, les études de cohorte et les études transversales, ainsi que des sections pour chaque résultat d'intérêt. Les résultats résumés comprennent les cas d'infection grippale confirmée en laboratoire, les syndromes grippaux, les cas d'infection grippale sérologiquement confirmée, l'immunogénicité, l'absentéisme, la recherche de soins de santé, la réactogénicité, les effets indésirables et les effets indésirables graves. De plus, le formulaire de résumé des données a été conçu pour tenir compte des analyses de sous-groupe pertinentes (p. ex. sur différents vaccins, diverses saisons grippales ou divers groupes d'âge). Les données ont été résumées dans le formulaire comme elles ont été déclarées par les auteurs des articles. Cependant, certains champs ont été calculés en fonction des données présentées dans les articles. Ce fut principalement le cas pour les articles où les données des champs ou les mesures d'effets d'intérêt n'étaient pas déclarées (p. ex. risque relatif, rapports de cotes, efficacité vaccinale, RTMG), mais où les données brutes requises pour calculer ces mesures d'effets étaient présentées. Tous les résumés de données inclus ont été évalués aux fins de contrôle de la qualité, et les résultats ont été compilés pour établir le présent examen systématique.

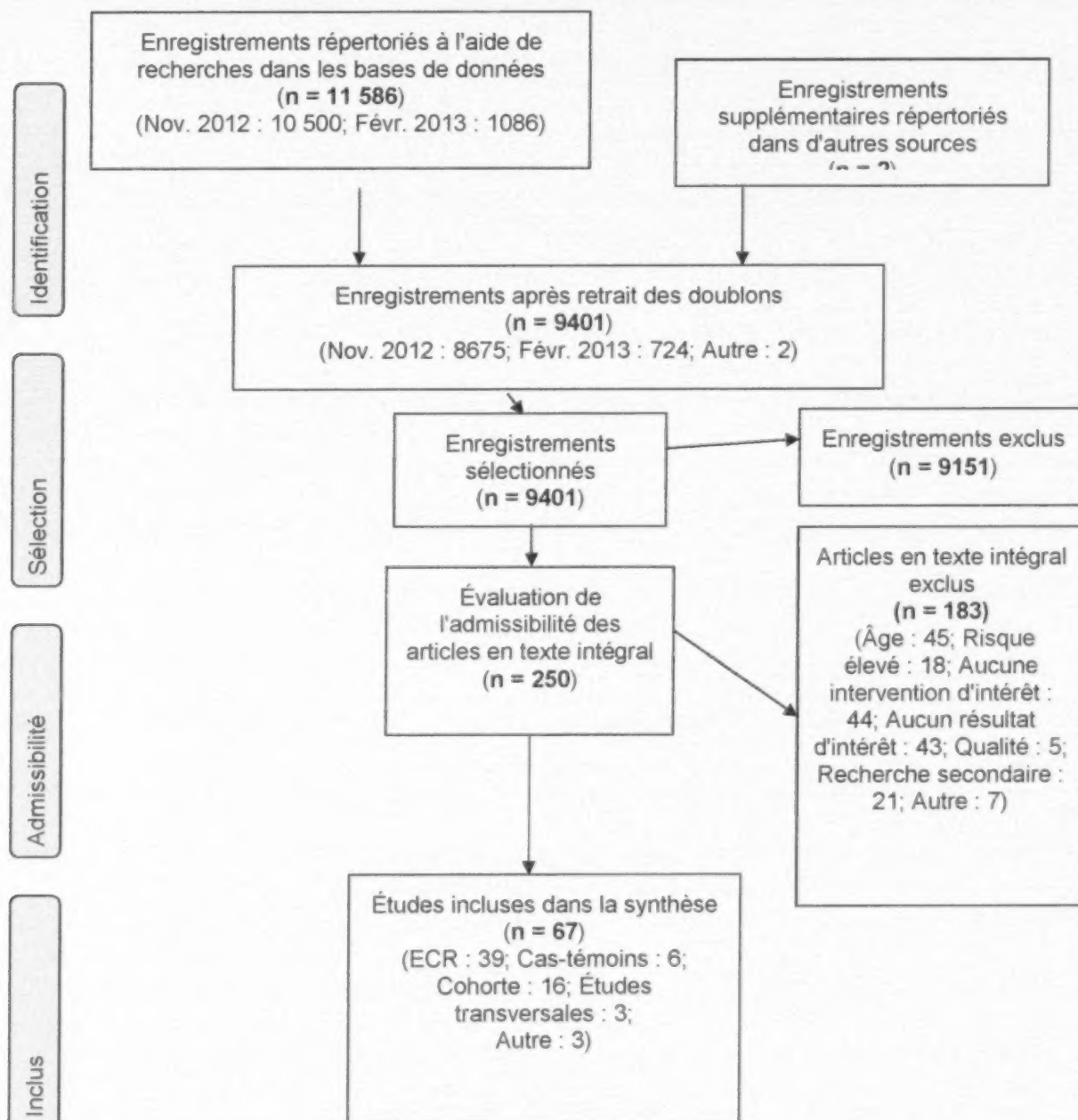
Tableau 1. Stratégie de recherche pour l'examen documentaire systématique des vaccins antigrippaux.

Base de données		Web of Science	Medline	EMBASE
MOTS-CLÉS ET LIMITES	MALADIE	influenza OR flu OR h1n1	influenza.mp. or exp Influenza, Human/	influenza.mp. or exp influenza/
		ET	ET	ET
	INTER- VENTIONS	vaccin* OR immuni* OR innocul*	influenza vaccine.mp. or exp Influenza Vaccines/	vaccine.mp. or exp vaccine/
		ET	ET	ET
	RÉSULTATS	effective* OR efficacy OR outcome OR response OR hemagglutinin OR antibod*  OU  safety OR adverse event OR side effect OR precaution OR tolerability OR tolerance OR toxicity OR	[(vaccin* or immuni* or innocul*).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept, rare disease supplementary concept, unique identifier]]  OU  [(effective* or efficac* or outcome or response or hemagglutinin).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept, rare disease supplementary concept, unique identifier]  OU  (safety or adverse or side effect or precaution or tolera* or toxicity or guillain barre or neurologic* or signal or contraindicat* or complication or undesirable or fail* or mortality or death or	(vaccin* or immun* or inoculat*).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]  OU  (effective* or efficac* or outcome or response or hemagglutinin or haemagglutinin or antibod*).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]  OU  (safety or adverse or side effect or precaution or toler* or toxicity or Guillain Barre or contraindicat* or signal or neurologic* or Bells palsy or complication or undesirable effect or

	Guillain Barre OR neurologic OR Bell's palsy OR contraindication OR signal OR complication OR undesirable effect OR failure OR mortality OR death OR hospital*	hospital*).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept, rare disease supplementary concept, unique identifier]	fail* or mortality or death or hospital*).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]
	OU	OU	OU
	concomitant OR parallel OR concurrent OR collateral OR joint OR coincident	(concomitant or parallel or concurrent or collateral or joint or coincident).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept, rare disease supplementary concept, unique identifier]	(concomitant or parallel or concurrent or collateral or joint or coincident).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]
		OU	
		antibod*.mp. or exp Antibodies/ or exp Antibodies, Monoclonal/	
ET			
POPULATION	human*	Limit to humans and "all adult (19 plus years)"	Limit to human and adult 18 to 64 years
ET			
PÉRIODE <sup>a</sup>	2000-01-01 to 2013-02-05	Limit to 2000-Current (February 5, 2013)	Limit to 2000-Current (February 5, 2013)

Bases de données consultées de Web of Science = SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH.  
1) 9 novembre 2012 dans le cas des périodes (1er janvier 2000 au 9 novembre 2012) [Web of Science]  
et 2000 à aujourd'hui [Medline et EMBASE]. 2) 5 février 2013 dans le cas des périodes (9 novembre 2012  
au 5 février 2013) [Web of Science] et 2012 à aujourd'hui [Medline et EMBASE].

Figure 1 : Organigramme du processus de l'examen systématique – Efficacité, immunogénicité et innocuité des vaccins chez des adultes en santé âgés de 19 à 64 ans



## RÉFÉRENCES

1. Kwong JC, Ratnasingham S, Campitelli MA *et al.* The Impact of Infection on Population Health: Results of the Ontario Burden of Infectious Diseases Study. *PLoS ONE*. 2012;7(9).
2. Kuster SP, Shah PS, Coleman BL *et al.* Incidence of influenza in healthy adults and healthcare workers: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2011;6(10).
3. Frey S, Vesikari T, Szymczakiewicz-Multanowska A *et al.* Clinical efficacy of cell culture-derived and egg-derived inactivated subunit influenza vaccines in healthy adults. *Clin Infect Dis*. 2010;51(9):997-1004.
4. Ohmit SE, Petrie JG, Cross RT *et al.* Influenza hemagglutination-inhibition antibody titer as a correlate of vaccine-induced protection. *J Infect Dis*. 2011;204(12):1879-85.
5. Ohmit S, Victor J, Teich E *et al.* Prevention of symptomatic seasonal influenza in 2005-2006 by inactivated and live attenuated vaccines. *J Infect Dis*. 2008;198(3):312-7.
6. Ohmit SE, Victor JC, Rotthoff JR *et al.* Prevention of antigenically drifted influenza by inactivated and live attenuated vaccines. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2513-22.
7. Monto AS, Ohmit SE, Petrie JG *et al.* Comparative efficacy of inactivated and live attenuated influenza vaccines. *N Engl J Med*. 2009;361(13):1260-7.
8. Coleman BL, Boggild AK, Drews SJ *et al.* Respiratory illnesses in Canadian health care workers: A pilot study of influenza vaccine and oseltamivir prophylaxis during the 2007/2008 influenza season. *Influenza and other Respiratory Viruses*. 2011;5(6):404-8.
9. Luytjes W, Enouf V, Schipper M *et al.* HI responses induced by seasonal influenza vaccination are associated with clinical protection and with seroprotection against non-homologous strains. *Vaccine*. 2012;30(35):5262-9.
10. Vesikari T, Beran J, Durvieux S *et al.* Use of real-time polymerase chain reaction (rtPCR) as a diagnostic tool for influenza infection in a vaccine efficacy trial. *Journal of Clinical Virology*. 2012;53(1):22-8.
11. Kwong JC, Stukel TA, Lim J *et al.* The effect of universal influenza immunization on mortality and health care use. *PLoS Med*. 2008;5(10):e211.
12. Menec VH, Black C, MacWilliam L *et al.* The impact of influenza-associated respiratory illnesses on hospitalizations, physician visits, emergency room visits, and mortality. *Canadian Journal of Public Health. Revue canadienne de santé publique*. 2003;94(1):59-63.
13. Toronto Invasive Bacteria Diseases Network. Surveillance de la grippe confirmée en laboratoire nécessitant une hospitalisation chez les adultes, région métropolitaine de Toronto/Peel, saison grippale 2004-2005. *Relevé des maladies transmissibles au Canada*. 2005;31(24):249.
14. Schanzer DL, Tam TW, Langley JM *et al.* Influenza-attributable deaths, Canada 1990-1999. *Epidemiol Infect*. 2007;135(7):1109-16.
15. Thompson M, Shay DK, Zhou H *et al.* Estimates of deaths associated with seasonal influenza – United States, 1976-2007. *MMWR CDC Surveillance Summaries*. 2010;59(33):1057-62.

16. Jackson LA, Gaglani MJ, Keyserling HL *et al.* Safety, efficacy, and immunogenicity of an inactivated influenza vaccine in healthy adults: a randomized, placebo-controlled trial over two influenza seasons. *BMC Infect Dis.* 2010;10:71.
17. Beran J, Wertzova V, Honegr K *et al.* Challenge of conducting a placebo-controlled randomized efficacy study for influenza vaccine in a season with low attack rate and a mismatched vaccine B strain: a concrete example. *BMC Infect Dis.* 2009;9:2.
18. Beran J, Vesikari T, Wertzova V *et al.* Efficacy of inactivated split-virus influenza vaccine against culture-confirmed influenza in healthy adults: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Infect Dis.* 2009;200(12):1861-9.
19. Skowronski DM, Masaro C, Kwindt TL *et al.* Estimating vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza using a sentinel physician network: results from the 2005-2006 season of dual A and B vaccine mismatch in Canada. *Vaccine.* 2007;25(15):2842-51.
20. Fielding JE, Grant KA, Tran T *et al.* Moderate influenza vaccine effectiveness in Victoria, Australia, 2011. *Eurosurveillance.* 2012;17(11):8-12.
21. Kissling E, Valenciano M, Cohen JM *et al.* I-MOVE multi-centre case control study 2010-11: overall and stratified estimates of influenza vaccine effectiveness in Europe. *PLoS ONE* [ressource électronique]. 2011;6(11):e27622.
22. Fielding JE, Grant KA, Papadakis G *et al.* Estimation of type- and subtype-specific influenza vaccine effectiveness in Victoria, Australia using a test negative case control method, 2007-2008. *BMC Infect Dis.* 2011;11.
23. Eick-Cost AA, Tastad KJ, Guerrero AC *et al.* Effectiveness of seasonal influenza vaccines against influenza-associated illnesses among US military personnel in 2010-11: A case-control approach. *PLoS ONE.* 2012;7(7).
24. Pyhälä R, Haanpää M, Kleemola M *et al.* Acceptable protective efficacy of influenza vaccination in young military conscripts under circumstances of incomplete antigenic and genetic match. *Vaccine.* 2001;19(23-24):3253-60.
25. Ito Y, Sumi H *et al.* Kato T. Evaluation of influenza vaccination in health-care workers, using rapid antigen detection test. *Journal of Infection and Chemotherapy.* 2006;12(2):70-2.
26. Basta NE, Halloran ME, Matrajt L *et al.* Estimating influenza vaccine efficacy from challenge and community-based study data. *Am J Epidemiol.* 2008;168(12):1343-52.
27. Baxter R, Patriarca PA, Ensor K *et al.* Evaluation of the safety, reactogenicity and immunogenicity of FluBlok (R) trivalent recombinant baculovirus-expressed hemagglutinin influenza vaccine administered intramuscularly to healthy adults 50-64 years of age. *Vaccine.* 2011;29(12):2272-8.
28. Buxton Bridges C, Thompson WW, Meltzer MI *et al.* Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2000;284(13):1655-63.
29. Duque SSM, Moreno AP, Hurtado G *et al.* Effectiveness of an influenza vaccine in a working population in Colombia. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health.* 2001;10(4):232-9.
30. Wang Z, Tobler S, Roayaei J *et al.* Live attenuated or inactivated influenza vaccines and medical encounters for respiratory illnesses among US military personnel. *JAMA.* 2009;301(9):945-53.

31. Liu Y-, Huang L- et Wang J-. Reduction of Acute Respiratory Illness (ARI) due to a voluntary workplace influenza vaccination program: Who are more likely to get the benefit? *Journal of Occupational Health*. 2004;46(6):455-60.
32. Kawaoka Y, éditeur. *Influenza vaccination in a Malaysian company: what are costs and benefits for the employer? Options for the Control of Influenza V*. Proceedings of the International Conference on Options for the Control of Influenza V held in Okinawa, Japon, 7-11 oct. 2003: Elsevier; 2004.
33. At'Kov OY, Azarov AV, Zhukov DA *et al*. Influenza vaccination in healthy working adults in Russia: Observational study of effectiveness and return on investment for the employer. *Applied Health Economics and Health Policy*. 2011;9(2):89-99.
34. Millot J-, Aymard M et Bardol A. Reduced efficiency of influenza vaccine in prevention of influenza-like illness in working adults: A 7 month prospective survey in EDF Gaz de France employees, in Rhône-Alpes, 1996-1997. *Occupational Medicine*. 2002;52(5):281-92.
35. Michiels B, Philips H, Coenen S *et al*. The effect of giving influenza vaccination to general practitioners: A controlled trial [NCT00221676]. *BMC Medicine*. 2006;4.
36. Nichol KL, D'Heilly S et Ehlinger EP. Influenza vaccination among college and university students: Impact on influenzalike illness, health care use, and impaired school performance. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2008;162(12):1113-8.
37. Jick H et Hagberg KW. Effectiveness of influenza vaccination in the United Kingdom, 1996-2007. *Pharmacotherapy*. 2010;30(12):1199-206.
38. Nichol KL, D'Heilly SJ, Greenberg ME *et al*. Burden of influenza-like illness and effectiveness of influenza vaccination among working adults aged 50-64 years. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48(3):292-8.
39. Phillips CJ, Woolpert T, Sevic C *et al*. Comparison of the effectiveness of trivalent inactivated influenza vaccine and live, attenuated influenza vaccine in preventing influenza-like illness among US military service members, 2006-2009. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;56(1):11-9.
40. Committee for Proprietary Medicinal Products (CHMP). Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. *EMA*. 2007.
41. Food and Drug Administration (FDA), Center for Biologics Evaluation and Research. *Guidance for industry. Clinical data needed to support the licensure of seasonal inactivated influenza vaccines*. 2007.
42. Morales A, Arias Salazar J, Salazar Y *et al*. A randomized controlled trial comparing split and subunit influenza vaccines in adults in Colombia. *Medicina (B Aires)*. 2003;63(3):197-204.
43. Belshe RB, Newman FK, Cannon J *et al*. Serum antibody responses after intradermal vaccination against influenza. *N Engl J Med*. 2004;351(22):2286-94.
44. Tregnaghi MW, Stamboulia D, Carina Vanadia P *et al*. Immunogenicity, Safety, and Tolerability of Two Trivalent Subunit Inactivated Influenza Vaccines: A Phase III, Observer-Blind, Randomized, Controlled Multicenter Study. *Viral Immunol*. 2012;25(3):216-25.

45. Beran J, Ambrozaitis A, Laiskonis A *et al.* Intradermal influenza vaccination of healthy adults using a new microinjection system: a 3-year randomised controlled safety and immunogenicity trial. *BMC Med.* 2009;7:13.
46. Engler RJM, Nelson MR, Klote MM *et al.* Half- vs full-dose trivalent inactivated influenza vaccine (2004-2005): Age, dose, and sex effects on immune responses. *Arch Intern Med.* 2008;168(22):2405-14.
47. Freneck RW, Belshe R, Brady RC *et al.* Comparison of the immunogenicity and safety of a split-virion, inactivated, trivalent influenza vaccine (Fluzone<sup>®</sup>) administered by intradermal and intramuscular route in healthy adults. *Vaccine.* 2011;29(34):5666-74.
48. Coleman BL, McGeer AJ, Halperin SA *et al.* A randomized control trial comparing immunogenicity, safety, and preference for self- versus nurse-administered intradermal influenza vaccine. *Vaccine.* 2012;30(44):6287-93.
49. Leroux-Roels I, Vets E, Freese R *et al.* Seasonal influenza vaccine delivered by intradermal microinjection: A randomised controlled safety and immunogenicity trial in adults. *Vaccine.* 2008;26(51):6614-9.
50. Davidson LE, Fiorino A-, Snyderman DR *et al.* Lactobacillus GG as an immune adjuvant for live-attenuated influenza vaccine in healthy adults: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(4):501-7.
51. Frey S, Poland G, Percell S *et al.* Comparison of the safety, tolerability, and immunogenicity of a MF59-adjuvanted influenza vaccine and a non-adjuvanted influenza vaccine in non-elderly adults. *Vaccine.* 2003;21(27-30):4234-7.
52. Rivera L, Mazara S, Vargas M *et al.* Phase III, randomized controlled trial to evaluate lot consistency of a trivalent subunit egg-based influenza vaccine in adults. *Vaccine.* 2012;30(35):5285-92.
53. Ramakrishnan A, Althoff KN, Lopez JA *et al.* Differential serum cytokine responses to inactivated and live attenuated seasonal influenza vaccines. *Cytokine.* 2012;60(3):661-6.
54. Block SL, Yogev R, Hayden FG *et al.* Shedding and immunogenicity of live attenuated influenza vaccine virus in subjects 5-49 years of age. *Vaccine.* 2008;26(38):4940-6.
55. Couch RB, Atmar RL, Keitel WA *et al.* Randomized comparative study of the serum antihemagglutinin and antineuraminidase antibody responses to six licensed trivalent influenza vaccines. *Vaccine.* 2012;31(1):190-5.
56. Belshe RB, Newman FK, Wilkins K *et al.* Comparative immunogenicity of trivalent influenza vaccine administered by intradermal or intramuscular route in healthy adults. *Vaccine.* 2007;25(37-38):6755-63.
57. Treanor JJ, Campbell JD, Brady RC *et al.* Rapid licensure of a new, inactivated influenza vaccine in the United States. *Human vaccines.* 2005;1(6):239-44.
58. Atmar RL, Keitel WA, Cate TR *et al.* A dose-response evaluation of inactivated influenza vaccine given intranasally and intramuscularly to healthy young adults. *Vaccine.* 2007;25(29):5367-73.
59. Reisinger KS, Block SL, Izu A *et al.* Subunit influenza vaccines produced from cell culture or in embryonated chicken eggs: comparison of safety, reactogenicity, and immunogenicity. *J Infect Dis.* 2009;200(6):849-57.

60. Simon JK, Carter M, Pasetti MF *et al.* Safety, tolerability, and immunogenicity of inactivated trivalent seasonal influenza vaccine administered with a needle-free disposable-syringe jet injector. *Vaccine*. 2011;29(51):9544-50.
61. Mendelman PM, Cordova J et Cho I. Safety, efficacy and effectiveness of the influenza virus vaccine, trivalent, types A and B, live, cold-adapted (CAIV-T) in healthy children and healthy adults. *Vaccine*. 2001;19(17-19):2221-6.
62. Belshe R, Lee MS, Walker RE *et al.* Safety, immunogenicity and efficacy of intranasal, live attenuated influenza vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 2004;3(6):643-54.
63. Agence de la santé publique du Canada. *Déclaration de manifestations cliniques inhabituelles (MCI) à la suite d'une immunisation au Canada, Guide de l'utilisateur pour remplir et soumettre les rapports de déclaration de MCI*. 2012. Accès : <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/pdf/AEFI-ug-gu-fra.pdf>. Consulté le 24 janvier 2013.
64. Weston WM, Chandrashekar V, Friedland LR *et al.* Safety and immunogenicity of a tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine when co-administered with influenza vaccine in adults. *Human Vaccines*. 2009;5(12).
65. Mayet A, Haus-Cheymol R, Bouaiti EA *et al.* Adverse events following vaccination in the french armed forces: An overview of surveillance conducted from 2002 to 2010. *Eurosurveillance*. 2012;17(24).
66. Juurlink D, Stukel T, Kwong J *et al.* Guillain-Barré Syndrome after influenza vaccination in adults: A population based study. *Arch Intern Med*. 2006;166(20):2217-21.
67. Stowe J, Andrews N, Wise L *et al.* Investigation of the temporal association of Guillain-Barré syndrome with influenza vaccine and influenza like illness using the United Kingdom General Practice Research Database. *Am J Epidemiol*. 2009;169(3):382-8.
68. Haber P, DeStefano F, Angulo FJ *et al.* Guillain-Barré syndrome following influenza vaccination. *J Am Med Assoc*. 2004;292(20):2478-81.
69. Choe YJ, Cho H, Kim SN *et al.* Serious adverse events following receipt of trivalent inactivated influenza vaccine in Korea, 2003-2010. *Vaccine*. 2011;29(44):7727-32.

## REMERCIEMENTS

**Membres du CCNI :** D<sup>r</sup> I. Gemmill (président), D<sup>re</sup> S. Deeks, D<sup>re</sup> B. Henry, D<sup>re</sup> D. Kumar, D<sup>re</sup> C. Quach-Thanh, D<sup>re</sup> M. Salvadori, D<sup>r</sup> B. Seifert, D<sup>re</sup> N. Sicard, D<sup>re</sup> W. Vaudry, D<sup>r</sup> R. Warrington.

**Anciens membres du CCNI :** D<sup>re</sup> N. Crowcroft, D<sup>re</sup> B. Warshawsky (présidente).

**Représentants chargés de la liaison :** D<sup>re</sup> J. Blake (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), D<sup>r</sup> J. Brophy (Association canadienne pour la recherche et l'évaluation en immunisation), D<sup>re</sup> J. Emili (Collège des médecins de famille du Canada), D<sup>r</sup> M. Lavoie (Conseil des médecins hygiénistes en chef), D<sup>re</sup> A. Mawle (Centres for Disease Control and Prevention, É.-U.), D<sup>re</sup> D. Moore (Société canadienne de pédiatrie), D<sup>re</sup> A. Pham-Huy (Association canadienne pour la recherche et l'évaluation en immunisation), M<sup>me</sup> E. Sartison (Comité canadien d'immunisation).

**Anciens représentants chargés de la liaison :** D<sup>r</sup> A. Corriveau (Conseil des médecins hygiénistes en chef), D<sup>re</sup> A. Opavsky (Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada), D<sup>re</sup> S. Rechner (Collège des médecins de famille du Canada).

**Représentants d'office :** D<sup>re</sup> G. Coleman (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, Santé Canada), D<sup>r</sup> (LCol) P. Eagan (Ministère de la Défense nationale et les Forces armées canadiennes), D<sup>r</sup> D. Garcia (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits, Santé Canada), D<sup>re</sup> B. Law (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses [CIMRI], Agence de la santé publique du Canada [ASPC]), D<sup>re</sup> E. Taylor (Direction générale des produits de santé et des aliments, Santé Canada), D<sup>r</sup> T. Wong (CIMRI, ASPC), M<sup>me</sup> M. St-Laurent (CIMRI, ASPC), M<sup>me</sup> G. Charos (CIMRI, ASPC).

**Anciens représentants d'office :** D<sup>re</sup> M. Carew (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits, Santé Canada), D<sup>re</sup> A. Klein (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, Santé Canada), D<sup>re</sup> B. Raymond (CIMRI, ASPC/Comité canadien d'immunisation).

†Le présent examen documentaire a été rédigée par : M<sup>me</sup> B. Coleman et approuvée par le CCNI.

**Le CCNI tient à souligner la contribution de :** D<sup>r</sup> O. Baclic, D<sup>re</sup> B. Cholin, D<sup>re</sup> S. Desai, D<sup>r</sup> S. Halperin, D<sup>re</sup> J. Langley, D<sup>re</sup> A. McGeer et D<sup>r</sup> P. Van Buynder.